UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1975, Thèse nº 75

INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES

— *A propos de 18 cas* —

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mardi 4 mars 1975

par **Catherine BRETON**
née le 11 juin 1948 à Bergerac (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. CASTAING, *Professeur* ..... *Président*
M. J. BENTEGEAT, *Professeur* .....
M. J. JULIEN, *Agrégé* ..... *Juges*
M. J.-C. FAVAREL-GARRIGUES, *Agrégé*

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux
75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77 06

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1975, Thèse nº 75

INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES

— *A propos de 18 cas* —

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mardi 4 mars 1975

par **Catherine BRETON**
née le 11 juin 1948 à Bergerac (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. CASTAING, *Professeur* ..... *Président*
M. J. BENTEGEAT, *Professeur* .....
M. J. JULIEN, *Agrégé* ..... *Juges*
M. J.-C. FAVAREL-GARRIGUES, *Agrégé*

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux
75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77 06

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Grand-Père in mémoriam,

A toi, ma chère maman,

Ceci n'est qu'un modeste témoignage de la profonde affection que je te porte.

Tout au long de ces années de médecine j'ai toujours trouvé auprès de toi soutien et encouragement.

A toi, mon cher papa,

Dès mon plus jeune âge, tu m'as introduite dans ce monde merveilleux de la chirurgie.

Ton exemple, ta compétence , ton inlassable dévouement ont décidé de mon orientation.

J'espère ne pas te décevoir et avoir l'honneur de travailler avec toi.

A mes soeurs, à mon frère.

Nous nous devons d'exprimer notre gratitude,

- aux Infirmières, aux Laborantines et à tout le Personnel du Centre de Réanimation.

- aux Médecins du Centre de Réanimation.

- à Monsieur le Professeur NEVERRE,

  à Madame BRACHET - LIERMAN,

  aux Laborantines,

qui ont bien voulu se charger des très nombreux dosages.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547314_0010

Nous tenons à remercier tout particulièrement,

Mesdames DE CAQUERAY,
CHATELAN,

Mademoiselle DARMANDRAIL,
Hémato-biologistes des hôpitaux,

En associant compétence et dévouement, vous avez rendu possible la surveillance réelle de la coagulation de ces malades jour et nuit et largement contribué à leur traitement.

Vous nous avez directement aidé à la rédaction du chapitre biologique de cette thèse.

Soyez en remerciées.

Le Docteur BASTIEN,

Loin des Laboratoires et des Centres de Réanimation, vous avez appris à connaître l'amanite phalloïde et vous luttez depuis des années pour contribuer à sauver ces malades.

Vous nous avez aimablement fait part de tous vos documents et nous vous en remerçions.

Puissiez vous trouver dans cette thèse une réponse à certaines des questions que vous posez.

Monsieur TAMARELLE,

Assistant des Hôpitaux,
Assistant de Faculté,

Vous nous avez considérablement facilité la compréhension des problèmes enzymatiques posés par cette intoxication.

Votre participation active à ce travail a contribué largement à l'intérêt scientifique de notre thèse.

Acceptez, en gage de notre reconnaissance d'être notre invité d'honneur.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J.C. FAVAREL-GARRIGUES,
Maître de Conférences, agrégé en thérapeutique,
Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle
et Hydrologie.
Médecin des Hôpitaux.

Tout au long de la réalisation de ce travail,
vous nous avez aidé en redressant nos idées
confuses et en apportant votre précieuse ex-
périence.
Vous avez témoigné à notre égard d'une
grande indulgence.
Soyez assuré de notre gratitude et de notre
respectueux dévouement.

Monsieur le Docteur J. JULIEN,
Maître de Conférences, agrégé de médecine générale
et thérapeutique.
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service de Neurologie,
Lauréat des Hôpitaux,
Médaille d'argent en 1958.

Vous avoir pour juge de thèse était pour moi
le moyen de vous exprimer la grande admira-
tion et la profonde affection que je vous porte.
Merci d'avoir donné cette joie à votre belle-soeur.

Monsieur le Professeur J. BENTEGEAT,
Professeur sans chaire d'immunologie, sérologie, hématologie,
Biologiste des Hôpitaux, chef de Service,
Croix de Guerre 1939,- 1945,
Chevalier des Palmes académiques.

Vous avez bien voulu honorer de votre présence ce jury de thèse.

Puissiez vous trouver ici, l'expression de notre profond respect.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. CASTAING,
Professeur titulaire de Réanimation respiratoire et Anesthésiologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service,
Chevalier des Palmes académiques,
Chevalier de l'Ordre du Mérite.

Vous nous faite le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

C'est avec bienveillance que vous nous avez accueilli dans votre service et guidé nos premiers pas en réanimation.

Vos profondes connaissances ont été extrêmement précieuses à notre formation.

Nous aimerions que ce travail vous exprime notre reconnaissance et vous témoigne de notre respectueux attachement.

INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES

(A propos de 18 cas) .

—*—

PLAN

— * —

INTRODUCTION

CHAPITRE I - AU SUJET DE L'AMANITE PHALLOIDE. — 2

1 - GÉNÉRALITÉS

2 - DONNÉES FONDAMENTALES SUR L'AMANITE PHALLOÏDE.

3 - PRINCIPES CONSTITUTIFS DE L'AMANITE PHALLOÏDE.

31- La Phalline
32- Phallotoxines et amatoxines
33- Antamanide
34- Phallisacine

4 - ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DES DIFFÉRENTES TOXINES DE L'AMANITE PHALLOÏDE.

41- La Phalloïdine :
411 - Caractéristiques générales
412 - Localisation dans l'organisme
413 - Toxicité
42- L'alpha amanitine :
421 - Caractéristiques générales
422 - Pénétration dans les cellules
423 - Toxicité.

5 - LES ORGANES CIBLES DES TOXINES

51- Le foie
52- Le rein

CHAPITRE II - PRÉSENTATION DE NOS OBSERVATIONS. — 23

CHAPITRE III - — 66

PREMIERE PARTIE - L'INTOXICATION PHALLOIDIENNE CHEZ L'HOMME.

1 - GÉNÉRALITÉS

11 - Étiologie
12 - Fréquence
13 - Toxicité pour l'homme

2 - LE SYNDROME PHALLOIDIEN.

21 - Phase de latence
22 - Phase de gastro-entérite aigue.
23 - Phase des lésions viscérales.
231 - Hépatite cytolytique aigue
232 - Autres organes atteints.
24 - Phase de récupération ou d'aggravation
241 - Récupération
242 - Aggravation.
25 - Évolution définitive
251 - Guérison définitive sans séquelles
252 - Guérison avec séquelles
253 - La mort.

— DEUXIEME PARTIE - ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DE NOS OBSERVATIONS.

A - SYNTHESE CLINIQUE

1 - RÉPARTITION DES MALADES

2 - TEMPS DE LATENCE

3 - ÉVOLUTION COMPARÉE DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES CHEZ NOS 18 INTOXIQUÉS.

CONCLUSION.

B - SYNTHESE BIOLOGIQUE

I — MÉTHODES

1 - RAPPEL

2 - CHOIX DES TESTS
- 21 - La cytolyse
- 22 - La cholostase
- 23 - Le déficit fonctionnel

3 - MODE D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS
- 31 - Discrémination clinique
- 32 - Étude au cours de l'évolution
- 33 - Corrélation-régression entre les couples de valeurs

II — RÉSULTATS

1 - TESTS DE CYTOLYSE
- 11 - Guanase-ornithine carbamyl transférase
- 12 - Transaminases
- 13 - Lactico-deshydrogénase

2 - TESTS DE CHOLOSTASE

3 - TESTS FONCTIONNE LS HÉPATIQUES
  31 - **Cholinestérases**
  32 - **Tests de coagulation**
    321 - Exploration globale : taux de prothrombine
    322 - Exploration analytique de la coagulation
    323 - Place de la coagulation intra-vasculaire disséminée dans nos observations.

III– INTERPRÉTATION DE L'ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE AU COURS D'INTOXICATIONS PHALLOIDIENNES.

1 - ACTION TOXIQUE AU NIVEAU D'ORGANITES DIFFÉRENTS

2 - DÉFICIT FONCTIONNEL PRÉCOCE DES FACTEURS DE COAGULATION ET DÉFICIT MÉTABOLIQUE TARDIF.

3 - RAPPORT ENTRE CYTOLYSE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE

4 - CLASSIFICATION BIOLOGIQUE DES ATTEINTES HÉPATIQUES AU COURS DES INTOXICATIONS PHALLOIDIENNES.

5 - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LES DIVERSES FORMES AU TROISIEME JOUR.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE IV - LE TRAITEMENT. – 106

REMARQUES PRÉLIMINAIRES.

1 - TRAITEMENT DU SYNDROME GASTRO-ENTÉRITIQUE INITIAL.
  11 - La réhydratation
  12 - Lutte contre le dysmicrobisme intestinal.

2 - TRAITEMENT PRÉVENTIF OU CURATIF DE L'HÉPATITE

21 - **Élimination ou neutralisation des toxines :**

211 - Lavage gastrique, purgatif

212 - Organothérapique de LIMOUSIN

213 - Méthodes « immuno thérapeutiques ».

22 - **Stimulation ou « protection » de l'hépatocyte :**

221 - La corticothérapie

222 - L'acide thioctique

223 - Le coenzyme A

224 - Le cytochrome C

225 - La spir onolactone

226 - La silymarine

227 - Substances modifiant le potentiel redox

228 - Les anti-enzymes.

23 - **Les antibiotiques :**

24 - **Techniques exceptionnelles de lutte contre une insuffisance hépatique majeure :**

241 - L'oxygénothérapie hyperbare

242 - Techniques d'assistance hépatique extra corporelle.

3 - TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA COAGULATION.

31 - **Correction du déficit des facteurs de la coagulation**

32 - **Probleme de la coagulation intra-vasculaire disséminée**

321 - Théorie de PRUDHOMME

322 - Notre attitude.

4 - CONCLUSION.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

—*—

De toutes les distractions qu'offre la nature, la cueillette des champignons n'est pas la moindre. Ils sont à l'origine d'intoxications mineures ou très graves, mettant parfois la vie en danger : c'est le cas de l'**Amanite Phalloïde.**

A propos d'une série d'intoxications traitées au Centre de Réanimation de Bordeaux, entre le 1/9/1973 et le 9/11/1974, nous allons tenter de préciser les connaissances actuelles sur l'intoxication phalloïdienne et les recherches expérimentales de ces dernières années en quatre chapitres :

- **Un premier chapitre** rappelant au lecteur ce qu'est l'Amanite Phalloïde et surtout ce que sont ses principes constitutifs et leur rôle dans l'intoxication.
- **Un deuxième chapitre** présentant nos observations.
- **Un troisième chapitre** traitant des intoxications humaines en général et comportant un essai de synthèse clinique et biologique, concernant nos intoxiqués.
- **Un quatrième chapitre** abordant le traitement (rappel des méthodes classiques et thérapeutiques nouvelles avec leurs bases expérimentales) et se terminant par le schéma thérapeutique appliqué à Bordeaux.

CHAPITRE I.

—*—

AU SUJET DE L'AMANITE PHALLOÏDE

— * —

Amanite vient de Amanos : nom d'une montagne de Cilicie, sur laquelle croissent de nombreuses espèces de champignons.

Les Amanites offrent le type le plus complet des Agariciens. Champignons - à lamelles
- avec anneau et volve.

1 - GÉNÉRALITÉS SUR LES AMANITES.

On distingue :

- des amanites comestibles :
  - . Amanita Caesarea (amanite des Césars)
  - . Amanita Citrine « inoffensive »
  - . Amanita Rubescens
  - . Amanita Spissa.
- des amanites vénéneuses :
  - . Amanita Muscaria (amanite tue mouche)
  - . Amanita Pantherina « responsable d'un syndrome myco-atropinien)

- et des amanites mortelles au nombre de trois :
  . Amanita Phalloïde
  . Amanita Virosa (amanite vireuse)
  . Amanita Verna (amanite printanière)

On peut les caractériser par « l'équation » :

Volve blanche en forme de sac à la base du pied	+	**Anneau membraneux sur le pied**	+	**Lamelles blanches et libres**	= AMANITES MORTELLES

Elles sont responsables d'un syndrome à incubation longue, appelé Syndrome phalloïdien, mais il existe :

- des champignons donnant un syndrome moins intense mais similaire : « para phalloïdien ».
  . Entoloma Lividum
  . Lepiota Helveola.

- des champignons également responsables d'intoxication à incubation longue mais donnant un syndrome bien différent :
  . Gyromitra Esculenta (fausse morille)
  → syndrome gyromitrien.
  . Cortinarius Orellanus.
  → responsable du syndrome orellanien, tout aussi grave.

Elles sont souvent confondues avec des espèces comestibles « ressemblantes » pour un mycologue non averti du moins !

- Coulemelle et russule verdoyante pour l'amanite phalloïde.
- Psalliota silvicola pour l'amanite virosa.
- Amanita vaginata pour l'amanite verna.

2 - DONNÉES FONDAMENTALES SUR L'AMANITE PHALLOÏDE.

— **Elle doit son nom** à plusieurs botanistes :

. VAILLANT en 1727 donne le nom de phalloïde.
. PERSODN en 1801 crée le genre amanita.
. FRIES, en 1821 parle d'Agaricus Phalloïdes.
. QUELET en 1972 l'appelle enfin Amanita Phalloïde.

On la désigne également par les noms suivants :

. Agaricus Phalloïde.
. Agaricus Bulbosus.
. Oronge Cigue.
. Oronge Verte.

Pour les anglo-saxons :
- Death cup.
- Deadly agaric.

Pour les allemands :
- Knollenblätter-Schwamm.

— **Nous emprunterons** sa description à R. DUJARRIC de la RIVIERE (23).

Chapeau : charnu, hémisphérique, régulier d'abord convexe puis étalé, luisant, satiné par le temps sec.

Coloration : vert-jaunâtre, olivâtre. surface finement rayée de petites fibrilles brunes ou noires, rayonnant à partir du centre.
marge : lisse, unie.

Lames : partent du pied comme des rayons mais elles sont libres, non adhérentes, blanches avec un reflet jaunâtre ou verdâtre.

Pied : élancé, ferme, glabre, chiné de verdâtre, atténué de bas en haut. Il est renflé à sa base en un bulbe plus ou moins gros.

Il présente, rappelons-le :

- un anneau à sa partie supérieure.
- une volve, très nette à sa partie inférieure.

Spores : arrondies, incolores, ayant une taille de 8 µ à 10 µ sur 7 à 9 µ.

Chair : blanche, ne changeant pas de couleur au contact de l'air.

Le champignon ne présente pas d'odeur à la récolte ; sa décompensation est rapide.

Il est très variable en couleur, mais stable dans son port.

— **Elle est largement répandue** en Europe occidentale et centrale ; elle se rencontre dans les terrains siliceux, argilo-siliceux ou argilo-calcaire, sous les arbres feuillus (chênes, chataigniers) on peut la ceuillir en septembre et en octobre mais on peut la voir aussi à partir du mois de juin.

— **L'Amanite phalloïde fraiche** contient environ 90 % d'eau, le suc de champignon fournit 4 % de matières fixes, les matières organiques sont :

- des glucides (11)
- des acides (maliques, citriques)
- des lipides
- du tanin (10)
- des matières colorantes peu connues
- des protides
- des enzymes (décomposants l'albumine, soit en milieu acide soit en milieu alcalin.)
  - . une enzyme semblable à l'émulsine a été signalé par VOGT et FERRY (23).
  - . GERBER (48) indique la présence de présure.
- des principes constitutifs, actuellement très étudiés.

3 - LES PRINCIPES CONSTITUTIFS DE L'AMANITE PHALLOÏDE.

Pour l'étude de ces principes, les auteurs, comme WIELAND.

- ont utilisé des champignons desséchés ou des champignons frais.
- ont bénéficié récemment de la découverte des méthodes de séparation chromatographique et électrophorétique.

Pour révéler la présence de ces principes et doser, ils se sont servis :

- de réactifs colorants
- de la spectrophotométrie
- de la méthode de FAULSTICH (25) :
  - . analyse et dosage des gamma lactones, dérivés des acides aminés eux mêmes issus de l'hydrolyse des Toxines.

Cette méthode est d'une grande précision, elle permettrait, même à partir d'une faible quantité de champignons, de rechercher les toxines dans un but diagnostic à partir de débrits non identifiables.

31 - La phalline :

C'est une hémolysine détruite par la chaleur (70° C) les acides et les bases,insoluble dans les solvants organiques.

D'après les Travaux de FAULSTICH, il semble que ce soit une substance de nature protéique, de poids moléculaire élevé (> à 100 000).

Sa fragilité fait qu'elle n'est retrouvée que dans les extraits aqueux d'amanite phalloïde fraichement pressée.

Son étude n'a pas été très poussée, mais on dit : (78)

- qu'elle a une action différente de celles des autres hémolysines
- qu'elle est détruite par les sécrétions gastriques et pancréatiques, ce qui lui enlève tout rôle dans l'intoxication humaine.

32 - Phallotoxines et Amatoxines :

Elles sont issues de la partie hydrophile de l'extrait d'amanite, résistantes à la chaleur, la dessication, aux ferments digestifs.

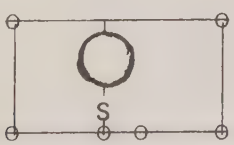
Phallotoxines	Amatoxines
Phalloïdine + + +	α Amanitine + + +
Phalloïne	β Amanitine
Phallacidine	γ Amanitine
Phallisine	ε Amanitine
	Amanuline
	Amanine

— **Caractères communs :** (20) - (102) - (103) - (108).

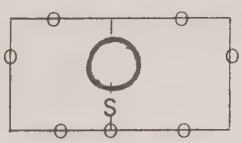
Cyclopeptides de poids moléculaire voisin de 1000 comportant peu d'acides aminés :

- 7 pour phallotoxines.
- 8 pour amatoxines.

Chaque cycloleptide contient un acide aminé gamma hydroxylé et un atome de soufre, dérivé d'un résidu de cystéine, fixé à un noyau indol du tryptophane de la chaine latérale → division de la formule en 2 cycles.



Phallotoxine



Amatoxine

o = acide aminé
○ = tryptophane.

— Caractères différentiels :

- **détection :**
  les phallotoxines sont plus difficiles à détecter.

- **action toxique :**
  les phallotoxines agissent rapidement et pour les plus hautes doses, la mort des animaux sensibles survient en 1 à 2 heures.
  les amatoxines ont une action plus lente et même pour les plus fortes doses, il n'est pas possible de réduire l'intervalle de mort à moins de 15 heures, Elles sont 10 à 20 fois plus toxiques et sont les principales responsables de la toxicité des amanites phalloïdes.

- **structure :**
  . Phallotoxines : - la liaison entre cystéine et tryptophane est de type thioether ; elle se fait entre le soufre de la cystéine et la position 2 du tryptophane.
  . Amatoxines : - différent par la nature du pont sulfure : ce sont des sulfoxydes (24).

- **structure et toxicité :**
  le groupe gamma hydroxylé est indispensable pour l'activité toxique des amatoxines mais pas pour les phallotoxines. (106).

- **concentrations :**
  dans l'amanite phalloïde, les amatoxines sont en plus grandes quantités.

33 - L'antamanide :

Il y a une antitoxine naturelle dans l'amanite phalloïde, découverte en 1968 par WIELANDT (104).

Si on l'administre en même temps que la phalloïde, a des souris, elle empêche l'action léthale de 5 mg/kg de ce poison (dose protectrice : 0,5 mg/kg). C'est un décapeptide cyclique comportant seulement 4 amino-acides différents.

34 - La phallisacine :

Mise en évidence en 1973 par FAULSTICH. Cette substance toxique, jusqu'alors inconnue serait largement représentée en poids dans les amanites phalloïdes.

4 - ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DES DIFFÉRENTES TOXINES DE L'AMANITE PHALLOIDE.

De nombreux auteurs (78) ont participé à cette étude, utilisant :

- diverses formes de toxines.
  - . extraits totaux
  - . toxines à l'état pur
    - phalloïdine
    - amanitine.
  - . toxines marquées.

- un matériel très variable.
  - . animaux entiers
  - . organes isolés et perfusés
  - . cultures de cellules isolées
  - . organites cellulaires isolés.

- diverses voies d'administration.
  le plus souvent parentérale chez l'animal entier.
  voie digestive (pour certains, pour se rapprocher le plus possible des conditions humaines - LIMOUSIN (59).

- des doses variables.

A l'heure actuelle pour résoudre certains problèmes thérapeutiques, il serait souhaitable que plusieurs centres travaillent simultanément selon des protocoles différents mais à partir d'un même extrait. En décembre 1974, il semble que cela soit envisagé par quelques centres toxicologiques italiens et français...

41 - La Phalloïdine :

étudiée dès 1938 par VOGT.

411 - Caractéristiques générales :

- prototype des phallotoxines
- agit rapidement : la mort survient en une à deux heures si l'on utilise de fortes doses.
- vingt fois moins toxique que les amatoxines.
- toxicité variable selon les espèces.

	Souris	Rat	Cobaye
DL 50 mg/kg	2 à 3	0,75	3,5

412 - Localisation dans l'organisme :

étudiée avec deux produits marqués :

mercantophalloïne 35_S (81) - **dérivés toxiques de la phalloïdine.**
déméthylphalloïdine 3_H (80)

- la distribution de la mercantophalloïne 35_S chez le rat est la suivante (deux heures après injection sous cutanée).

foie	57,2 %	Poumon	0,9 %
muscles	9,4 %	rate	0,2 %
sang	6 %	coeur	0,2 %
rein	2,7 %	cerveau	0,1 %

10 % de la dose injectée est retrouvée dans les urines.

- l'étude de la captation hépatique d'un foie isolé de rat, perfusé à l'aide de déméthylphalloïdine 3_H montre une demi-saturation après cinq minutes de perfusion (81). Cette vitesse de captation est fortement diminuée par addition au milieu de perfusion, trente minutes avant, d'antamanide (79).

413 - Toxicité :

— Étude histologique (VOGT):

Le foie des animaux intoxiqués, subit une dégénérescence lipidique ; en deux à trois heures, les animaux meurent et présentent un foie très gros, friable (son contenu en sang est multiplié par cinq).

Il y a destruction de l'architecture du tissu : des vacuoles non lipidiques apparaissent à la périphérie du lobule, puis gagnent la zone centrale — aspect de nécrose.hémorragique aigue (108).

la microscopie électronique montre au niveau de l'hépatocyte : (30) (70).

. de la 20ème à la 30ème minutes : élargissement des citernes du réticulum endoplasmique : aspect de vacuoles qui vont devenir de plus en plus grosses.

. à partir de la 30ème minute :
apparition dans ces vacuoles d'une substance opaque aux électrons (fibrine).
Ces vacuoles vont ensuite gagner toute la cellule : Elles ne sont séparées de l'espace de DISSE que par des ponts de cytoplasme.
Il semble exister une liaison entre les deux et ainsi avec les voies sanguines (70) ; ceci expliquerait la présence de fibrine.
Apparition de gouttellettes lipidiques dans le cytoplasme.

– Étude biochimique :

. Chute de l'adénosine triphosphate (ATP)
. Augmentation du phosphore inorganique.
. Chute du glycogène hépatique.
. Perturbations enzymatiques :
  . augmentation des :
    . aspartate amino-transferase (TGO)
    . alanine amino-transferase (TGP).
  présence dans le sérum de certaines enzymes mitochondriales normalement absentes (64).

Si les perturbations biochimiques apparaissent avec un temps de latence de 30 minutes, les modifications du réticulum endoplasmique sont plus précoces. MATSCHINSKY (63) note que la sécrétion biliaire dans le foie isolé, perfusé, cesse brusquement quelques minutes seulement après addition de phalloïdine, bien avant que l'adénosine triphosphate ou le glycogène n'aient diminué.

Le point d'attaque primitif de la toxine pourrait donc se situer au niveau des structures membranaires, en particulier celles en rapport avec l'activité sécrétoire hépatique.

— La phalloïdine est un poison des membranes cellulaires :

Elle modifie leur perméabilité. Les membranes plasmiques sont atteintes en premiers et les membranes internes un peu plus tardivement.

. membranes plasmiques :
sur des foies de rat, isolés, perfusés, 10 minutes après addition de phalloïdine, FRIMMER (38) constate une fuite du potassium hors des cellules et une entrée de sodium.
La phalloïdine agit sur les membranes en augmentant la perméabilité du potassium à travers les canaux du potassium mais sans interférer avec le système de transport actif des ions.

De ce fait, les systèmes enzymatiques et certaines fonctions sécrétoires du foie, dépendantes du potassium vont être perturbé. Ainsi s'explique la libération dans le sérum d'enzymes hépatiques et l'arrêt de la sécrétion biliaire.

. membranes internes :

La phalloïdine se fixe sur le réticulum endoplasmique (81) spécialement sur les ribosomes et entraîne des modifications de structure.
Au niveau des lysosomes, elle provoque la libération d'enzymes telles que :
. cathepsines.
. glycuronidase (38).

— Origine de la toxicité :

FIUME (29) estime que la phalloïdine n'est pas toxique en elle-même, mais par le biais d'un métabolite.
En effet, des rats nouveaux-nés (7 jours, ayant un foie encore immature) résistent à des doses 5 fois supérieures à la dose mortelle pour des rats adultes.
Cette tolérance persistant jusqu'au 18ème jour après la naissance (101).
Mais cette théorie n'est pas admise par tous pour plusieurs raisons:

- On n'a pu montrer l'existence de métabolites dans le foie.
- Il n'y a pas de différence essentielle en ce qui concerne l'aspect histologique après phalloïdine entre les foies des rats nouveaux-nés (donc résistants) et ceux des rats adultes, succombant à l'intoxication (88).
- On peut expliquer l'apparente tolérance hépatique à la phalloïdine des rats nouveaux-nés sur une base quantitative, en supposant que le nombre de sites récepteurs doit atteindre un niveau critique avant de pouvoir capter une quantité de toxine suffisante pour provoquer des dommages mortels.

42 - L'Alpha-amanitine :

421 - Caractéristiques générales :

- prototype des amatoxines.
- action beaucoup plus lente (15 h au minimum)
- plus toxique.
- toxicité augmentée par les endotoxines bactériennes (FLOERSHEIM cité par LARCAN (56)).

- doses léthales :

D L 50 mg / kg	Souris	Rat
	0,2 à 0,3	1 à 1,5

- pour FLOERSHEIM (56) existence probable d'un cycle entéro-hépatique. En effet, la gravité et la mortalité de l'intoxication par l'alpha amanite sont fortement diminuées chez le chien porteur d'une fistule biliaire.

422 - Pénétration dans les cellules :

Ne possédant pas d'alpha-amanite marquée, on n'a pu suivre sa fixation dans les tissus.
Il semble (FIUME (31) et CESSI (16)) que la toxine pénètre dans les cellules hépatiques grâce à une liaison spécifique avec un transporteur membranaire ne concernant pas la partie albumine.

423 - Toxicité :

- Investigations histologiques :

  l'alpha amanitine possède des effets cyto-toxiques dirigés contre les cellules hépatiques et rénales, sur le noyau en premier lieu. Travaux de FIUME et LASCHI (30).

  Niveau noyau : quelques minutes après l'injection d'alpha amanitine, les nucléoles se désagrègent et on assiste à une ségrégation de leurs constituants fibrillaires et granulaires. Condensation de la chromatine.

L'effet est fugace, inférieur à un jour.

Niveau cytoplasme : l'atteinte est plus tardive : « un jour à deux jours après » Elle aboutit à une nécrose avec stéatose.

— Études biochimiques.

Métabolisme glucidique :

- WIELAND (100) a montré chez des souris que le taux de glycogène hépatique chute à 10 % de celui des animaux témoins, 8 heures après l'injection d'alpha amanitine.
  Après une phase d'hyperglycémie, on observe une hypoglycémie qui peut atteindre 20 % du taux normal.
  La disparition du glycogène est dûe à un arrêt de la glycogénèse . BRUNELLI (12).

Métabolisme protidique :

L'électrophorèse des protéines montre une diminution de la fraction albuminique en 96 heures. Il y a augmentation de l'urée sanguine bien que sa formation dans le foie diminue (105).

On observe aussi une diminution de :

- l'acide lactique.
- l'acide pyruvique.
- du glutathion dans le foie.
- de l'adénosine triphosphate (A.T.P.)
- de l'acide désoxyribonucléique (A.D.N) de 50 % par rapport aux témoins sous l'action de l'alpha amanitine.

— La synthèse des protéines :
L'alpha amanitine agit sur les acides-ribonucléiques polymérases et sur la synthèse des acides ribonucléiques (A.R.N) ; de ce fait la synthèse protéique sera perturbée.

- niveau acides ribo-nucléiques polymérases : inhibition de leur activité par l'alpha amanitine. NOVELLO (74) utilisant cette enzyme constate que la toxine, ajoutée in vitro à une concentration de 10 mg/ml inhibe son activité de 60 à 70 %.

  D'après WIDNELL et TATA (99) : il y aurait deux types d'acides ribonucléiques polymérases dans les noyaux isolés de foie :
  . une activée par les ions magnésium (Mg^{++}) située dans le nucléole et produisant l'acide ribo-nucléique type ribosomal.
  . une activée par le manganèse (Mn^{++}) et une forte concentration de sulfate d'ammonium. Elle se trouve dans le nucléoplasme, et produit un acide ribonucléique de type acide desoxyribonucléique.

ROEDER et RUTTER (82) ont pu séparer l'activité acide ribonucléique polymérase des noyaux des cellules hépatiques de rat en deux formes (qui correspondraient probablement aux deux types d'acides ribonucléiques polymérases pré-cités) :

- acide ribonucléique polymérase I dans le nucléole.
- acide ribonucléique polymérase II dans le nucléoplasme, nécessitant un rapport :

$$\frac{\text{magnésium}}{\text{manganèse}} \text{ élevé.}$$

L'alpha amanitine est :
- inactive sur l'acide ribonucléique polymérase nucléolaire.
- inhibitrice de l'acide ribonucléique extra-nucléolaire. Action rapide, transitoire, puissante.

Conséquences sur la synthèse des acides ribonucléiques. In vivo, l'action inhibitrice de l'alpha amanitine s'exerce sur la synthèse de la presque totalité des acides ribo-nucléiques (sauf ceux de transfert) (71). Or, in vitro, l'alpha amanitine affecte uniquement l'acide ribo-nucléique polymérase II, nucléoplasmique.
Ceci est en contradiction avec l'effet observé in vivo.

Pour TATA (91), la régulation de la synthèse de l'acide ribonucléique ribosomal est sous la dépendance d'un ou de plusieurs acides ribonucléiques nucléaires, sensibles à l' alpha amanitine. De plus, il semble que la synthèse des différents types d'acides ribonucléiques soit couplée in vivo ; si bien que la perturbation de synthèse d'un type d'acide ribonucléique puisse entrainer l'arrêt de synthèse des autres types d'acides ribo-nucléiques.

5 - LES ORGANES CIBLES DES TOXINES.

Ce sont essentiellement le foie et le rein.

51 - Le foie :

Les toxines vont avoir sur lui une action double :

- une agression directe :
  C'est à dire action propre des toxines au niveau de leur point d'attaque avec les conséquences primaires, immédiates et spécifiques qui en découlent.

- des conséquences dites « secondaires » consistant en :
  . altérations intra-hépatocytairesqui vont aboutir à . l'insuffisance hépato-cellulaire et la nécrose hépato-cellulaire.
  . altérations extra-hépatocytaires très importantes : altérations de l'hémodynamique hépatique. stase sanguine.

  Ces troubles de l'hémodynamique hépatique étant susceptibles d'aggraver l'atteinte hépatocytaire primitive, causée par les toxines.

52 - Le rein :

Le néphron serait lésé au niveau du glomérule et du tube contourné proximal.

- lésions glomérulaires :
  Il semble exister une « stase » sanguine dans certains vaisseaux glomérulaires.

- lésions du tube contourné proximal:
  C'est l'alpha amanitine qui est ici toxique et ce, avant le foie. FIUME cité par FLOERSHEIM (33).

  A faibles doses l'alpha amanitine serait susceptible d'entrainer chez l'animal des lésions rénales mortelles alors que le foie ne serait atteint que de façon mineure et réversible.

Donc, bien qu'il persiste de nombreuses inconnues, les travaux de ces dernières années ont permis une approche plus précise :

- des constituants de l'amanite phalloïde,
- des mécanismes d'action des toxines.

Ils ont aussi mis en évidence trois éléments d'une grande importance :

- les troubles de l'hémodynamique locale, secondaires à la souffrance et à la lyse cellulaires.
- la stase sanguine.
- l'oedème cellulaire.

—*—*—

CHAPITRE II.

—*—

NOS OBSERVATIONS

— * —

REMARQUES PRÉLIMINAIRES.

1 - **POUR TOUS CES MALADES,** nous n'avons porté le diagnostic d'intoxication phalloïdienne qu'en raison de l'aspect clinico-biologique bien particulier du syndrome.

Nous avions également la notion de l'absorption de champignons et, dans huit cas une description approximative, correspondant apparemment à une amanite.

Il n'a jamais été possible d'obtenir la confirmation du diagnostic par examen ou analyses de débrits.

Peut-il s'agir d'autre chose ? nous ne le pensons pas.

2 - **DANS CHAQUE OBSERVATION,** figurent des abréviations correspondant le plus souvent à des composants du plasma, dosés.

Le tableau 1 en fait l'inventaire, avec les valeurs normales.

TABLEAU I.

Abréviation	Nom complet	Valeur normale
T P	Taux de prothrombine	100 %
P D F	Produit de dégradation du fibrinogène	8 à 20 u g/ ml
L D H	Lactico deshydrogénase	100 - 200 m U I
L A P	Leucine amino peptidase	30 ± 5 m U I
O C T	Ornithine carbamyl Transferase.	< 0,2 U I
S G O T	Transaminase glutamique oxalo-acétique sérique.	30 - 60 unités Franckel / ml.
S G P T	Transaminase glutamique pyruvique sérique.	20 - 40 unités Franckel / ml.
G u a n	Guanase	< 0,2 U I
Cholinest.	Cholinestérases	> 2 000 m U I
C I V D	Coagulation intra vasculaire disséminée.	

3 - POUR TOUS LES MALADES, la chronologie des évènements est marquée de la façon suivante :

J = O : Jour de l'intoxication
J + 1 = : Second jour après l'intoxication et ainsi de suite.

4 - **A PARTIR DU TABLEAU 7,** le traitement figure au-dessous de la colonne des dosages enzymatiques sous forme abrégée :

S = Soludactone I V

Pc = Penicilline G en perfusion

C = Vitamine C I V

Néo = Néomycine per os.

Lev. = Ultra levure per os.

PPSB = Préparation associant :

- prothrombine II
- pro convertine VII
- facteur stuart X
- facteur anti-hémophilique B (IX).

OBSERVATION N° 1 -

— **BEN... Antonio, 26 ans, 77 kg.**

- Ingestion le **14 octobre 1973,** vers 21 heures.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique intense sept heures plus tard, le **15 octobre 1973** vers 4 heures et hospitalisation à PAU où on le rehydrate.
- Transfert au C.R.R. de BORDEAUX le **16 octobre 1973** (J + 2) à 20 heures 30. :
  - . malade conscient, très asthénique.
  - . gastro-entérite aiguë persistante, sans hépatomégalie, ni hépatalgies.
  - . pas d'ictère.
  - . oligurie par déshydratation : azoturie 30 g %
    azotémie 0,40 g
  - . on note, au cardioscope, d'assez nombreuses extra-systoles ventriculaires.
  - . cytolyse intense et atteinte majeure de la coagulation.
- Le traitement ne comporte qu'une réhydratation, des vitamines et une perfusion de PRONESTYL.
- Le **17 octobre 1973,** (J + 3) :
  - . malade toujours conscient
  - . ictère
  - . hépatalgies
  - . insuffisance hépatique et cytolyse
- Le **18 octobre 1973,** (J + 4) :
  - . apparition de troubles du comportement
  - . persistance des signes digestifs
  - . ictère plus net
  - . chute inquiétante du complexe prothrombinique
- Le **19 octobre 1973,** (J + 5).:
  - . somnolence considérable (pré-coma).

. Ictère franc avec hémorragies digestives (hématémèse + meloena) justifiant la prescription de P.P.S.B. et cryoprécipités, sans résultat clinique appréciable.

. Pour la première fois, les éléments biologiques évoquent un début de C.I.V.D. et on commence l'héparinothérapie.

- Le **20 octobre 1973**, (J + 6) au matin, le malade est comateux, hypotendu (7/4), ictérique et hémorragique. E.E.G. : typique d'une encéphalopathie hépatique sévère. Décès le même jour vers 12 heures.

- Vérification anatomique le **22 octobre 1973** :
  . foie pâle, pesant 1 350 g. Intestin grêle rempli de sang noir sans infarcissement.
  . reins macroscopiquement normaux.
  . aucune anomalie macroscopique au niveau de la cavité thoracique ou de l'encéphale.

- L'évolution biologique est résumée dans le tableau 2. (voir ci-après).

A noter : l'étude enzymatique du **18 octobre 1973** :

L.D.H. : 320 - L.A.P. : 65 - O.C.T. : 1,65 - Guanase : 21 - Cholinestérases 1 600.

Le caractère peu probant des signes de C.I.V.D.

L'absence d'hypoglycémie ou de perturbations de l'ionogramme.

L'absence d'insuffisance rénale tout au long de l'évolution.

TABLEAU 2.

	PAU		BORDEAUX				
	J +1 15/10	J +2 16/10	J +3 16/10	J + 4 17/10	J +5 18/10	J + 6 19/10	J + 7 20/10
S.G.O.T.			>2000	2000	700	750	620
S.G.P.T.			>2000	3550	2620	2800	2600
T.P.	100	57	29	21	10	10	27
Accélérine			25	26	16	10	35
Proth.vraie			41	27	15	10	27
Conv.+Stuart			40	34	15	10	21
Fibrinogène			2,20	1,12	0,82	0,74	1,60
Plaquettes			2 20	275	154	137	134
P.D.F.			40	40	160	10	10
Ethanol			(–)	(–)	(–)	(±)	(–)
Bilirubine			17	25			90
Azotémie	0,26	0,38	0,40	0,52	0,26	0,26	0,36

OBSERVATION N° 2 -

— **CRU... Manuel, 46 ans, 63 kg.**

- Ingestion le **14 octobre 1973,** vers 21 heures.
- Apparition d'une gastro-entérite aiguë sept heures plus tard qui amène l'hospitalisation à PAU.
- Transfert au C.R.R. de BORDEAUX le **16 octobre 1974** à 18 h 30 (J + 2).
  . malade conscient.
  . persistance des signes digestifs sans hépatomégalie ni hépatalgies.
  . pas d'ictère ni de signes hémorragiques.
  . diurèse réduite mais non négligeable
  . aucun problème respiratoire ou cardiovasculaire
  . on met en évidence une cytolyse hépatique marquée et une insuffisance hépatique déjà grave.
- Le traitement ne comporte qu'une réhydratation, des vitamines des antidiarrhéiques et du LASILIX.
- Le **17 et 18 octobre 1973,** on note une aggravation de l'état biologique. La diarrhée persiste, apparition d'un ictère.
- A partir du **19 octobre 1973** apparaissent des hémorragies digestives traitées par P.P.S.B. I.V., plasma, antihémophilique et cryoprécipités. Malade toujours conscient. Diurèse correcte.
- Le **20 octobre 1973** (J + 6) : adynamie plus marquée ; ictère croissant ; transfert dans le Service du Professeur FAUVERT en vue d'une tentative d'épuration par circulation croisée qui ne pourra être pratiquée. Apparition et aggravation rapide d'une encéphalopathie hépatique. Intubation et ventilation à partir du **21 octobre 1973.**
  . Décès le **22 octobre 1973** (J + 8).

. Une ponction biopsie hépatique post-mortem montre des lésions de nécrose hépatocytaire très étendues, avec destruction de la structure trabéculaire, de topographie souvent péri-veinulaire sus-hépatique. Infiltration inflammatoire modérée;stéatose très discrète.

- L'évolution biologique est résumée dans le tableau 3.

TABLEAU 3.

	PAU	BORDEAUX				PARIS		
	J +1 15/10	J + 2 16/10	J +3 17/10	J + 4 18/10	J +5 19/10	J + 6 20/10	J + 7 21/10	J + 8 22/10
S.G.O.T.		600	310	250	1900	3200		
S.G.P.T.		2000	520	820	4500	3800		
T.P.	100	50	35	12	< 10	< 10		
Accélérine		32	35	17	< 10	19		
Proth.vraie		76	45	27	< 10	11		
Conv.+ Stuart		73	56	25	< 10	15		
Fibrinogène		2,3	1,59	1,10	0,80	0,91		
Plaquettes		284	367	260	257	130		
Ethanol		(–)	(–)	(–)	(–)	(–)		
P.D.F.		40	10	20	20			
Urée sang.	0,54	0,82	0,80	0,80	0,78	0,74	0,67	0,72
Azoturie		21	23		10	5		
Bilirubine		9	11	66	51			

A noter l'étude enzymatique pratiquée le **18 octobre** (J +4) : L.D.H. 300 ; L.A.P. 68 ; O.C.T. 0,27 ; Guanase 8 ; Cholinestérases 1300.

Notons également l'absence de C.I.V.D.

OBSERVATION N° 3 -

— **CRU... Pilar, 43 ans, 58 kg.**

- Ingestion le **14 octobre 1973,** vers 21 heures.
- Début des signes gastro-entéritiques le **15 octobre 1973** vers 6 heures (9 heures de latence) et hospitalisation à PAU où on la réhydrate.
- Transfert au C.R.R. de BORDEAUX le **16 octobre 1973** à 20 h 30 (J + 2).
  . malade consciente, non ictérique
  . gastro-entérite persistante ; douleur à l'ébranlement de la région hépatique.
  . aucun problème respiratoire ou cardiovasculaire.
- Le traitement ne comporte qu'une réhydratation et des vitamines.
- Le **17 octobre 1973** : état stationnaire avec accentuation de la cytolyse et des signes biologiques d'insuffisance hépatique.
- Le **18 octobre 1973** : (J + 4) : sombre progressivement dans le coma et devient ictérique. Diarrhée persistante.
- Le **19 octobre 1973** : (J + 5) : coma hépatique avec ictère franc et syndrome hémorragique digestif. Hypotension.
- Le **20 octobre 1973** : (J + 6) on demande au Professeur PERISSAT de pratiquer une épuration par circulation à travers un foie lavé de porcelet ; la malade est à toute extrémité (Coma + E.E.G. gravissime).
  Décès par C.I.V.D. brutale en cours d'épuration.

L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 4 et 5.

TABLEAU 4.

	J + 4 18/10	J + 5 19/10	J + 6 20/10
L.D.H.	300		1600
O.C.T.	1,75		2,7
Guanase			39
S.G.O.T.			850
S.G.P.T.			3800
L.A.P.	40		45
Cholinestérase	2600		

TABLEAU 5.

	J + 3 17/10	J + 4 18/10	J + 5 19/10	J +6 : 20/10 Branchement foie lavé de porcelet				J +7 : 21/10 Branchement 2è. porcelet	
				Avant branch.	Apres 1h30. d'épurat.	Fin 1è. épurat. veine	Fin 1è. épurat. artère	veine	artère
T.P.	18	11	<10	8	12	8		8	8
Accelérine	18	18	10	6	5	<5	< 5	11	9
Proth.vraie	35	21	< 5	30	50	30	30	35	35
Conv.+Stuart	14	24	< 5	14	50	35	35	18	18
Fibrinogène	1,81	1,28	1,32	1,62	1,8	1,69	1,77	1,62	1,69
Plaquettes	350	350	325	145	60	35	30	24	26
Ethanol	–		–	+	+	+	+		
P.D.F.	20	20	10	40	40	80	80	40	80
Bilirubine	35	60	81						

OBSERVATION N° 4 -

— CAB... Médina, 18 ans, 52 kg.

- Ingestion le **14 octobre 1973,** vers 21 heures.
- Début des troubles digestifs environ 10 heures plus tard et hospitalisation à PAU.
- Transfert au C.R.R. le **17 octobre 1973** (J + 3) :
  . malade consciente
  . troubles digestifs persistant mais il y a ni ictère, ni syndrome hémorragique. Hépatalgies modérées.
  . diurèse normale sans insuffisance rénale.
- Le traitement ne comporte qu'une réhydratation et des vitamines (B + C à doses faibles).
- L'évolution sera lentement favorable en dépit d'une cytolyse intense et d'une insuffisance hépatique marquée. On notera cependant des troubles du comportement à partir du 10ème jour et on apprend alors qu'il y a des antécédents psychiatriques...
- Départ le 29 octobre 1973 (J + 15).
- L'évolution biologique est résumée dans le tableau 6.

TABLEAU 6.

	J + 1 15/10	J + 2 16/10	J + 3 17/10	J + 4 18/10	J + 5 19/10	J + 7 21/10	J + 8 22/10	J + 11 25/10
S.G.O.T.	18	—	600	580	400	250	87	22
S.G.P.T.	9	—	2590	1350	1150	1300	1000	500
T.P.	80	100	15	50	55	90	90	100
Fibrinogène			1,75	2,65	2,40	—	2,25	—
Plaquettes			102	152	205	170	—	240
P.D.F.			20	160	10	10	20	—
Ethanol			(—)	(—)	(—)	(—)		
Accélérine			10	55	58	60	68	—
Proth.vraie			11	45	45	—	90	—
Conv.+Stuart			10	35	35	50	75	

OBSERVATION N° 5 -

— MONT... Liliane, 27 ans, 51 kg.

- Ingestion le **27 septembre 1974,** à 20 h 30.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique intense le **28 septembre 1974,** vers 7 h, soit environ onze heures plus tard. Douleurs abdominales marquées.
- Hospitalisée à MONT-DE-MARSAN, puis transfert au C.R.R. où elle parvient le **28 septembre 1974,** à 17 heures, soit 21 heures après l'ingestion.
  . consciente mais très abattue.
  . les signes digestifs persistent avec une hépato-mégalie très douloureuse.
  . ni ictère, ni tendance hémorragique
  . hypotension modérée, aucun problème respiratoire.
- On entreprend un traitement à base de NEOMYCINE et ULTRA-LEVURE per os (comprimés rejetés une fois sur deux), PENICILLINE I.V. (750 000 unités/kg) SOLUDACTONE, et Vitamine C I.V. (3 grammes par 24 heures.).
- L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 7 et 8.
- Le **30 septembre 1974** (J + 7), les signes digestifs persistent et la cytolyse s'accentue sans atteinte de la coagulation.
- Le **2 octobre 1974** (J + 5) on note encore des selles liquides et des douleurs abdominales sans vomissements.
- Etat clinique satisfaisant à partir du **7 octobre 1974,** et la malade quitte le service le **10 octobre 1974,** amaigrie de 6 kg et très asthénique, avec des tests enzymatiques encore modérément perturbés.
- Revue en consultation le **18 octobre 1974** : elle reste amaigrie et asthénique.
- Le **25 octobre 1974** on peut considérer que la malade est en convalescence.
- Revue en consultation fin novembre 74 : elle n'a pas retrouvé son poids antérieur et reste fatigable et parfois anorexique.

Du point de vue biologique, on ne note plus qu'une élévation modérée de la guanase. Une ponction biopsie hépatique sera pratiquée dans six mois si tout n'est pas normal.

CONCLUSION :
Cytolyse hépatique grave mais sans atteinte de la coagulation.
Evolution favorable en 20 jours.

TABLEAU 7.

	J + 1 28/9	J + 2 M 29/9 S		J + 3 30/9	J + 4 1/10	J + 5 2/10	J + 7 4/10	J + 10 7/10	J + 11 8/10	J + 13 10/10	J + 16 13/10	J + 21 18/10	J + 27 24/10
L. D. H.	190	180	600	950	180	160	260	240	150	140	120	140	80
L. A. P.	28	30	27	70	36	28	36	28	35	35	31	–	30
O. C. T.	0,1	0,25	5	5	0,6	0,15	0,1	0,1	0,1	0,1	1,35	0,10	0,5
Guanase	0,5	1,5	14	14	6	5	15	7	3,8		1,80	5	20
S.G.O.T.	83	270	850	2100	600	250	100	65	–	65	–	32	
S.G.P.T.	100	350	880	3000	1700	1000	600	350	–	180	–	34	
Cholinest.	2300	2100	2000	2000	1800	1700	2100	1600	1500	1700	2400	2800	3000
Traitement	S+Pc +C+ Néo +	id.	id.	id.	id.	id.	S + Néo.						

On notera, 24 heures après l'arrêt de la PENICILLINE et de la VITAMINE C une remontée de L.D.H., GUANASE.

TABLEAU 8.

	J + 1 28/9	J + 2 29/9		J + 3 30/9	J + 4 1/10	J + 5 2/10	J + 7 4/10	J + 10 7/10	J + 11 8/10	J + 13 10/10
T. P.	100	100		100	85		100	92		100
Fibrinogène	2,90	2,05		–	1,73	2,20	3,54	2,60		3,3
Plaquettes	312	250	235	–	285	280	320	–	–	440
Bilirubine	–	30	–	–	8	6,5	–	7,5		–
P.D.F.	20	10		20						
Ethanol		(–)			(–)	(–)				(–)

OBSERVATION N° 6 -

— **ABAD... Lucia, 66 ans, 54 kg.**

- Ingestion le **2 octobre 1974,** à 20 heures.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique dix heures plus tard et hospitalisation à PAU à la 23ème heure pour surveillance et réhydratation simple.
- Transfert au C.R.R. dans la soirée du **5 octobre 1974** (J + 3) :
  . malade consciente
  . la diarrhée persiste et on ne trouve ni hépatomégalie, ni hépatalgie, ni ictère.
  . diurèse normale.
- On commence un traitement à base de PENICILLINE (750 000 unités / Kg), SOLUDACTONE (800 mg), VITAMINE C (5 g), NEOMYCINE, et ULTRA-LEVURE.
- L'évolution biologique figure dans le tableau 9.
- Le **7 octobre 1974,** (J + 5) les troubles digestifs régressent mais la cytolyse reste très marquée. E.E.G. : dysrythmie mixte.
- Le **12 octobre 1974 :** tracé irritatif.
- Guérison assez lente, Départ le **26 octobre 1974** (en même temps que son mari, M. ABAD...).

TABLEAU 9.

	PAU		BORDEAUX											
	J + 2 4 / 10	J + 3 5 / 10	J + 4 6 / 10		J + 5 7/10	J + 6 8/10	J + 7 9/10	J + 8 10/10	J + 9 11/10	J + 10 12/10	J + 12 14/10	J + 14 16/10	J + 16 18/10	J + 19 21/10
L.D.H.	–	500	310	250	140	190	400	240	350	160	300	260	200	120
L.A.P.	–	30	20	18	20	26	20	21			25	29		40
O.C.T.	–	0,65	0,4	0,1	0,2	0,1	0,7	0,1	0,1		0,15	0,25	0,25	0,1
GUANASE	–	12,5	33	7	0,1	12	36	11,5	0,1	0,1	4	0,1	6	0,1
S.G.O.T.	9	500/300	380	450	500	50	100	30	32	65	50	–	36	–
S.G.P.T.	15	608/1000	2000	1600	2000	420	125	600	250	300	200	–	105	–
Cholinestérase		1900	2000	1650	1900	1700	1600	1300	1100	1000	1000	1700	1900	2100
T.P.	74		81	–	78	65	78	75	88	–	85	100		100
Fibrogène	3,4	– –	2,9	–	2,9	2,9		3,46		6,60	6	5,9		6,3
Plaquettes	–	– –	135	–	212	190	–	240	–	–	–	–	–	280
Ethanol	(–)		(–)			(–)		(–)		(±)	(–)			
P.D.F.	(–)		20	–	10	10	10	20						
Bilirubine	12	14 12	10	–	46			12			6		7	
Traitement	Pc+S+C +néo+ lev.	id.	id.		id.	id.	id.	id.	S+néo +lev.	id.				

OBSERVATION N° 7 -

— **ABAD... François, 65 ans, 63 kg.**

- Ingestion le **2 octobre 1974** à 20 heures environ.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique intense, le **3 octobre 1974,** à 6 h, soit dix heures plus tard. Traitement à domicile sans succès puis hospitalisation à PAU à la 24 ème heure dans un état de déshydratation modérée(urée sanguine 1,08 g). Il existe déjà une cytolyse (S.G.O.T. supérieures à1440 U.F. — S.G.P.T. 1756 U.F.) et une insuffisance hépatique de gravité moyenne.
- Le traitement se limite à la réhydratation.
- Le **5 octobre 1974** (J + 3), l'aggravation de l'insuffisance hépatique entraîne le transfert au C.R.R. où il arrive à 23 h :
  . malade conscient
  . diarrhée verdâtre et les douleurs abdominales persistent Hépatomégalie douloureuse.
  . ictère modéré sans syndrome hémorragique
  . diurèse normale
  . aucune anomalie cardio-vasculaire ou respiratoire.
- Le traitement instauré comporte : PENICILLINE (750 000 unités par Kg) ; SOLUDACTONE 800 mg ; VITAMINE C I.V. (4 g), NEOMYCINE et ULTRA-LEVURE.
- L'évolution biologique est résumée dans le tableau 10.
- Le **7 octobre 1974,** (J + 5) les troubles intestinaux et l'hépatalgie persistent mais la cytolyse et l'insuffisance hépatique s'atténuent . E.E.G. : tracé de type dysrythmie rapide, peu ample.
- Le **10 octobre 1974** (J. + 8) : diarrhée. E.E.G. : tracé normal.
- Le **16 octobre 1974** on note une légère remontée de la cytolyse après l'arrêt du traitement.

- En raison d'un plateau thermique à $38^{O}3$, puis d'une orchi-épididymite (à rapprocher d'antécédents urinaires) ce malade ne quittera le service que le 26 octobre 1974, encore asthénique et amaigri.

CONCLUSION .

Cytolyse sévère et insuffisance hépatique moyenne.
Début retardé du traitement « spécifique ».
Guérison lente.

— On remarquera une remontée forte de la guanase après l'arrêt de la SOLUDACTONE et de la NEOMYCINE et la chute considérable, durable et inquiétante des cholinestérases.

— Par ailleurs, la coproculture du 7 octobre 1974 montrait un pseudomonas.

TABLEAU 10.

	PAU		BORDEAUX										
	J + 2	J + 3	J + 4		J + 5	J + 6	J + 7	J + 8	J + 9	J + 10	J + 12	J + 14	J + 16	J + 19
	4/10	5/10	6 / 10		7/10	8/10	9/10	10/10	11/10	12/10	14/10	16/10	18/10	21/10
L.D.H.	–	1500	620	310	300	180	240	130	140	140	200	200	320	250
L.A.P.	–	30	30	30	30	42	32	25	–	–	33	37	–	40
O.C.T.	–	1,2	1,25	0,8	0,45	0,35	0,3	0,4	0,4		0,7	0,15	0,5	0,1
GUANASE	–	52	44	36	20,5	5	8,5	0,1	0,1	0,1	8	4	0,1	0,1
S.G.O.T.	292	1450	1200	1250	210	175	62	42			72		34	
S.G.P.T.	289	1760	3000	2000	2000	950	600	350			220		72	
Cholinest.		2100	1950	1300	1500	1200	1250	900	900	600	600	1100	1100	900
T.P.	100	98	74	–	65	88	75	75	100	80	85	100	–	90
Accélérine	67	–	60	–		75								
Proth.vraie	80	–	45	–		40								
Fibrinogène	–	2,8	2,7	–	2,6	2,6	4,4	4,8	7,20	6,2	7	6	–	8,8
Plaquettes	170	–	110		142	158	–	160	204		288			510
Ethanol		(–)	(–)			(–)		(–)		(±)	(–)			
P.D.F.			20		20	10	10	10	10	–			8	
Bilirubine	22	18	10	10	39			20						
Traitement	Pc+S +C+néo +lev.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	Pc+C +néo +lev.	Pc+C +lev.			

OBSERVATION N° 8 -

— DJOR... Georges, 7 ans, 21,6 kg -

- Ingestion le **5 octobre 1974,** vers 12 heures.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique aigu le même jour vers 23 heures, soit onze heures après l'ingestion.
- Hospitalisé le **7 octobre 1974** dans le Service de Pédiatrie avec un tableau clinique déjà inquiétant :
  . Somnolence sans mouvements anormaux, ni hypertonie
  . Persistance des signes digestifs ; hépatomégalie douloureuse.
  . Ictère modéré.
  . aucun phénomène hémorragique.
  . diurèse normale.
  . aucune anomalie cardio-vasculaire ou respiratoire.
- Le traitement est limité à une réhydratation banale avec adjonction de calcium et de potassium.
- Transféré au C.R.R., le **8 octobre 1974** à 12 heures (3 jours après l'intoxication) à la suite du décès brutal de son frère et d'une aggravation sensible.
- A l'entrée au C.R.R., le tableau est plus grave :
  . Somnolence profonde entrecoupée de phases d'agitation.
  . Les signes digestifs ont disparu mais l'hépatomégalie très douloureuse persiste.
  . ictère cutanéo-muqueux discret.
  . pas de signes hémorragiques en dépit des perturbations de la crase sanguine (T.P. inférieur à 5 % - Accélérine 6 %).
  . diurèse satisfaisante.
  . Aucune anomalie cardiovasculaire ou respiratoire (PaO2 = 86 mmHg - SaO2 : 97 % - PaCO2 : 32mmHg)

. Les perturbations biologiques qui traduisent essentiellement une insuffisance hépatique grave, et leur évolution figurent dans les tableaux 11 et 12.
. E.E.G. : tracé anormal, trop synchronisé, trop lent.

- Le **9 octobre 19 74,** (J + 4) en dépit du traitement on note une dégradation rapide de l'état clinique :
  . Coma plus profond avec des crises intermittentes d'hypertonie marquée, une déviation vers le haut des globes oculaires divergents. Opisthotonos intermittent.
  . E.E.G. : coma stade III de type hépatique
  . Apparition de vomissements abondants et noirâtres. Abdomen très distendu avec hépatomégalie douloureuse.
  . Ictère stationnaire.
  . Le syndrome hémorragique clinique se borne à une hématémèse.
  . Diurèse toujours satisfaisante.
  . En raison d'une hyperventilation d'origine centrale on intube et on ventile artificiellement par appareil AIROX (FiO2 : 75 %) : pH à 7,54 ; puis 7,51 ; PaCO2 à 24 puis 21 mmHg ; PaO2 à 66 puis 24 mm Hg.
- Le **10 octobre 1974,** l'état clinique s'aggrave avec coma de plus en plus profond, hypotension artérielle (7/4) et oligoanurie coïncidant avec une hypochloronatrémie. Les phénomènes hémorragiques sont contrôlés. E.E.G. : tracé amorti et symétrique, appauvri à droite.
- Le **11 octobre 1974,** (J + 6) état stationnaire ; oligurie avec hyperhydratation, ne répondant pas au Furosemide à fortes doses. E.E.G. : tracé plat avec discrète activité postérieure.
  . Dans les premières heures du **12 octobre 1974,** (J + 7), collapsus puis arrêt cardiaque.

L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 11 et 12.

TABLEAU 11.

	J + 3 8/10 matin	J + 3 8/10 matin	J + 4 9/ 10	J + 5 10/10	J + 6 11/10
L. D. H.	15000	9500	600	2800	1200
L. A. P.	33	39	36	48	–
O.C.T.	9	4,95	3,95	3,2	1,7
GUANASE	3	24	4	33	61
S.G.O.T. U.F.	> 3000	> 2000	11000	350	870
S.G.P.T. U.F.	> 3000	> 2000	10000	320	2250
Cholinest.	1350	1750	1300	1400	1100
Traitement	C+Pc+S+néo + lev.	id.	id.	id.	id.

TABLEAU 12.

	J + 2	J + 3 8/ 10	J + 4 9 / 10	J + 5 10/10	J + 6 11/10
T.P.		5	8	11	15
Accélérine		6	18	5	50
Prothrombine		13	30	40	20
Convertine + Stuart		7	20	20	20
Fibrinogène		1,45	1,26	0,78	0,50
Plaquettes		240	200	130	140
Bilirubine T		52	50	80	–
P.D.F.		80	60	80	20
Test Ethanol		(–)	(+–)	(–)	(+)

EN CONCLUSION :

Insuffisance hépatique majeure avec atteinte de la coagulation (contrôlée par administration de P.P.S.B., cryoprécipités et sang frais), cytolyse majeure et hyperammoniémie modérée.

Pas de C.I.V.D.

Évolution fatale en dépit d'un traitement entrepris à la 48 ème heure et comportant NEOMYCINE, ULTRA-LEVURE, PENICILLINE, SOLUDACTONE, VITAMINE C. et EUCOL.

Ponction biopsique du foie. Post-mortem (Professeur RICHIR) : tous les hépatocytes ont disparu. Réseau kupférien plus ou moins collagénisé.
Quelques noyaux en picnose. Quelques images de stéatose et quelques restes de canalicules biliaires.

OBSERVATION N° 9 -

— **DJOR... Zlatan, 34 ans, 58 kg.**

- Ingestion le **5 octobre 1974,** à 12 heures.
- Apparition d'un syndrome gastro-entéritique le **5 octobre** vers 22 heures, soit dix heures après l'ingestion.
- Hospitalisé au C.R.R., le **8 octobre 1974,** (J + 3) vers 12 heures sans avoir reçu jusque là le moindre traitement :
  . Conscient et calme — E.E.G. normal.
  . Les signes de gastro-entérite ont disparu mais le foie est très sensible, à la percussion et à l' ébranlement.
  . Ictère conjonctival assez net (bilirubinémie totale à 51 mg).
  . Aucun signe hémorragique.
  . Diurèse normale et concentrée.
  . Aucun problème respiratoire ou cardio-vasculaire.
- On met en oeuvre un traitement comportant des désinfectants intestinaux (NEOMYCINE + ULTRA-LEVURE), de la PENICILLINE I.V. (1.000.000 / Kg), de la SOLUDACTONE (800 mg), de la VITAMINE C.
- Le **11 octobre 1974,** (J + 6) son état clinique évolue favorablement en dépit de la réapparition d'une diarrhée abondante avec des douleurs abdominales et hépatiques. A l'E.E.G. tracé normal.
- Le **13 octobre 1974,** (J + 8), il quitte le service contre avis médical, sans autre traitement que NEOMYCINE, VITAMINE C. et ULTRA-LEVURE per-os.
- Consultation le **15 octobre 1974 :** en voie de guérison clinique et biologique.
- L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 13 et 14.

TABLEAU 13.

	J +3 8 /10 matin	J + 3 8 / 10 soir.	J + 4 9/10	J +5 10/10	J + 6 11/10	J +7 12/10	J +8 13/10	J +10 15/10
L. D. H.	1950	2600	1500	350	300	280	140	180
L. A. P.	30	33	24	45	–	–	40	27
O. C. T.	8,5	4,7	4	1,4	2	–	0,1	0,85
GUANASE	63	41,5	34	12	7	10	4	0,1
S. G. O.T.	–	2000	1500	800	160	420	260	–
S.G.P.T.	–	2000	2250	2000	2000	2400	950	–
Cholinest.	1900	2100	1300	1000	900	800	800	1300
Traitement	C+Pc+ S+Néo	id.	id.	id.	id.			

TABLEAU 14.

	J +3 8/10 matin	J + 3 8/10 soir.	J + 4 9/10	J +5 10/10	J + 6 11/10	J + 7 12/10	J + 8 13/10	J +10 15/10
T. P.	40		58	75	100	100	100	–
Accélérine	27		40					
Prothrombine vraie.	40		58					
Convertine + Stuart	59		68					
Fibrinogène	2,6		1,93	1,87	1,82	2,60	–	–
Plaquettes	250		240	158	154	150	–	–
Bilirubine T.	51		26	63	16	2,5	–	–
P. D. F.	10		10	10	20	10	–	–
Ethanol	(–)		(–)	(–)	(–)	(–)		
Hanger	++++		++			0		
Kunkel	12,5		12			10,5		

CONCLUSION :

Hépatite phalloïdienne avec cytolyse intense et insuffisance hépatique modérée prise en charge avec un retard de 60 heures.

Evolution favorable en dépit d'un arrêt prématuré du traitement au 6ème jour.

OBSERVATION N° 10 -

— **COUL... Marcel, 18 ans, 63 kg.**

- Ingestion le **6 octobre 1974** vers 13 heures.
- Le **7 octobre 1974,** vers 3 heures, soit 15 heures après l'ingestion, apparition d'un syndrome gastro-entéritique aigu.
  Reçoit de l'ultra-levure et du PRIMPERAN.
  Hospitalisé au C.R.R., le même jour vers 21 heures :
  . malade conscient
  . la diarrhée est toujours abondante mais les vomissements sont rares. Foie indolore.
  . pas d'ictère ni de syndrome hémorragique
  . aucun problème respiratoire ou cardio-vasculaire
  . diurèse normale.
  Mise en route d'un traitement comportant de la PENICILLINE, de la SOLUDACTONE, de la VITAMINE C., de la NEOMYCINE et de l'ULTRA-LEVURE.
- Le **8 octobre 1974** : diarrhée abondante.
- Le **9 octobre 1974** : vomissements rares et diarrhée , hépatalgie discrète.
- Le **11 octobre 1974** : reprise de l'alimentation.
- Le **12 octobre 1974** : on constate des perturbations hydro-électrolytiques et une hémoconcentration débutante dues à la SOLUDACTONE.
- Le **16 octobre 1974** : départ.
- Revu en consultation le **18 octobre 1974** : asthénie discrète.
  L'évolution biologique figure dans les tableaux 15 et 16.

TABLEAU 15.

	J + 1 7/10	J + 2 8/10	J + 2 8/10	J + 3 9/10	J + 4 10/10	J + 5 11/10	J + 6 14/10	J + 8 16/10	J + 10 18/10
L. D. H.	230	180	220	130	100	120	120		130
L.A.P.	23	24	22	23	29	–	32		
O.C.T.	0,1	0,2	0,2	0,1	0,5	0,2	0,1		
GUANASE	0,1	9,5	5,5	1,5	14	0,1	3		
S.G.O.T.	15	12	40	10	45	20	42		20
S.G.P.T.	21	27	40	20	50	25	34		49
CHOLINEST.	1500	1600	2200	2000	1650	1700	1000		2200
Traitement.	Pc+C +S+Néo +Lev.	id.	id.	id.	id.	id.	Vit.C Peni.		

On notera la remontée de la guanase après l'arrêt des désinfectants intestinaux. et de la SOLUDACTONE.

TABLEAU 16.

	J + 1	J + 2	J + 2	J + 3	J + 4	J + 5	J + 6	J + 8	J + 10
T.P.	62	78	100	100	100	100	100	100	100
Fibrinogène	–	2,2	2,5	4,25	4,4	4,2	4,40	5,20	
Plaquettes	310	230	–	260	280	325	310	535	
Bilirubine T.	10	10,5	10	11	10	10	13	6,5	
Ethanol		(–)				(–)	(–)		

CONCLUSION :

Syndrome gastro-entéritique presque isolé. Discrète cytolyse microsomiale traduite par une élévation franche et retardée de la guanase.

Pas d'atteinte de la coagulation. Guérison.

S'agit-il bien de phalloïdes ?

OBSERVATION N° 11 -

— **COUL... Robert, 32 ans, 109 kg.**

- Ingestion le **6 octobre 1974,** à 13 heures.
- Troubles digestifs le **7 octobre 1974,** 17 heures plus tard avec selles liquides brulantes. Peu de vomissements. Va travailler.
- Hospitalisé le soir à 23 h 30 sur notre demande :
  . conscient, calme, non ictérique
  . foie indolore et de taille normale. Diarrhée discrète.
- Mise en route du traitement à base de PENICILLINE, VITAMINE C., SOLUDACTONE, NEOMYCINE et ULTRA-LEVURE.
- Reprise progressive de l'alimentation à partir du **10 octobre 1974** et départ le **14 octobre 1974** (J + 8).
- Revu en consultation le **18 octobre 1974** : R.A.S.
- L'évolution biologique est résumée dans le tableau 17.

CONCLUSION :

Cytolyse hépatique très modérée avec une élévation importante de la guanase.
A noter une réascension inexpliquée de la guanase à J + 6.

TABLEAU 17.

	J + 1 7/10	J + 2 8 / 10	J + 2 8 / 10	J + 3 9/ 10	J + 4 10/10	J + 5 11/10	J + 6 12/10	J + 8 14/10	J +10 16/10	J + 12 18/10
L. D. H.	250	130	140	150	190	130	230	240	120	180
L.A.P.	28	28	26	25	37	–	–	31	29	–
O. C. T.	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	–	1	0,1	0,1
GUANASE	5,5	8,8	10	8	9	4,5	11	0,1	0,1	4
S. G. O . T.	28	25	50	35	58	27	45	50	37	21
S. G. P. T.	15	35	50	25	63	45	82	55	55	29
Cholinest.	2150	2150	2700	2400	1750	1700	1400	1600	2400	2400
T.P.	–	88	–	100	–	100	80	100	100	–
Fibrinogène	–	2,2	–	1,3	4,9	5,25	4	–	5,2	2,75
Plaquettes	–	224	–	164	220	208	–	240	270	–
Ethanol		(–)		(–)			(–)	(–)		
Bilirubine	18	13	15	24	13	8	–	6,5	5	–
Traitement	C+S+ Pc+ Néo+ Lev.			id.	id.	C+S+ Pc.	id.	C		

OBSERVATION N° 12 -

— **GAR... Nicole, 25 ans, 46 kg.**

- Ingestion le **7 octobre 1974,** vers 21 heures.
- Début des troubles gastro-entéritiques le **8 octobre 1974,** vers 6 heures, soit 9 heures après l'ingestion. Adressée à l'Hôpital de ROYAN dans l'après midi du **10 octobre 1974.**
- Hospitalisée au C.R.R. de BORDEAUX le même jour, vers 22 heures.
  . pas de troubles de la conscience
  . persistance d'une diarrhée abondante mais les vomissements ont disparu.
  . pas d'hépatalgies.
  . pas d'ictère ni de signes hémorragiques
  . diurèse normale.

  On entreprend le même traitement que pour les malades précédents (PENICILLINE - SOLUDACTONE - VITAMINE C - NEOMYCINE - ULTRA-LEVURE) complété par du VOGALENE et de la VITAMINE K1.
- L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 18 et 19.
- Le **12 octobre 1974,** la diarrhée persiste mais par ailleurs l'état clinique est satisfaisant. E.E.G. de type irritatif.
  . quitte le service au dixième jour.
  . revue en consultation le 22 octobre 1974 (J + 14) elle reste très asthénique, en arrêt de travail et présente une tendance diarrhéique et une dysménorrhée.

TABLEAU 18.

	J + 3 10/10	J + 4 11/10	J + 4 11/10	J + 5 12/10	J + 7 14/10	J + 9 16/10	J + 11 18/10	J + 15 22/10
L.D.H.	120	250	480	200	200	180	350	
L.A.P.					26	33		
O.C.T.	1,9	2,2			0,1		0,8	
GUANASE	13,5	13,5	9	0,1	13	0,1	3	
S.G.O.T.	950	250	560	450	110	37		
S.G.P.T.	800	200	300	840	450	280		
CHOLINEST.	2400	1700	1200	1400	1700	2200	3000	
Traitement	Pc+Sol. C+néo. + Lev.	id.	id.	id.	id.	id.	Néo.+ lev.	

TABLEAU 19.

	J + 3	J + 4	J + 4	J + 5	J + 7	J + 9
T.P.		100	100	90	100	80
Fibrinogène		2,20		2,85		3,30
Plaquettes		250		230	220	350
Bilirubine T.		10	7	7	6	6,5

CONCLUSION.

Hépatite cytolytique d'intensité moyenne, traitée à partir de la 48 ème heure. Aucune atteinte de la coagulation.

Guérison avec asthénie durable.

OBSERVATION N° 13 -

— **GAR... Pierre, 56 ans, 55 kg - DIABETIQUE.**

- Ingestion le **7 octobre 1974,** vers 20 heures.
- Début d'une gastro-entérite aiguë le **8 octobre 1974,** vers 9 h 30, soit 13 h 30 après l'ingestion. Traité à domicile, sans grand succès avec du BIOLACTYL et du PRIMPERAN.
- Hospitalisé au C.R.R. le **10 octobre 1974,** à 2 heures, soit 54 heures après l'intoxication :
  . malade conscient
  . pas d'hépatomégalie - hépatalgie modérée
  . pas d'ictère (bilirubinémie 16 mg)

  Au traitement déjà utilisé pour les précédents malades (PENICILLINE - SOLUDACTONE - VITAMINE C. - NEOMYCINE - ULTRA-LEVURE) on ajoute simplement de l'ACTRAPID en raison du diabète.

  L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 20 et 21.
- Reprise normale de l'alimentation à partir du **14 octobre 1974** (J + 7) et départ le **16 octobre 1974.**
- Revu en consultation le **23 octobre 1974** : aucun trouble digestif - asthénie discrète.

TABLEAU 20.

	J + 4 10/10	J + 4 10/10	J + 5 11/10	J + 6 12/10	J + 8 14/10	J + 10 16/10	J + 16 22/10	J + 23 28/10
L. D. H.	700	750	140	180	200	150	280	
L. A. P.	30	30	–	–	26	35		
O. C. T.	2,5	3,2	1,8		0,15			
GUANASE	43	24,5	13,5	0,1	0,1	4		
S.G.O.T.	220	550	80	95	38	33		32
S.G.P.T.	170	1750	750	620	270	300		40
CHOLINEST.	2400	2500	2100	1300	1900	2400	2000	
Traitement	Pc+S+C Néo+lev.	id.	id.	id.	id.	Néo+ Lev.		

On notera une réascension importante du taux de guanase (de 0,1 à 4), entre le 14 et le 16 octobre, c'est-à-dire au moment de l'arrêt de la SOLUDACTONE puis de la vitamine C et de la PENICILLINE.

TABLEAU 21.

	J +3	J + 3	J + 4	J + 5	J + 7	J + 9
T.P.	100		100	80	100	100
Fibrinogène	2,2		2,4		4,4	6
Plaquettes	320		140	245	245	
Bilirubine T.	16		17		9,5	10
P.D.F.						
Ethanol	(–)			(–)	(–)	
Hanger					+	+

CONCLUSION.

Hépatite de gravité modérée en dépit d'un traitement tardif. Hospitalisé en pleine phase de cytolyse avec un taux très élevé de guanase, de L.D.H. et des transaminases.

GUÉRISON.

OBSERVATION N° 14 -

— GAR... Françoise, 48 ans, 56 kg.

- Ingestion le **7 octobre 1974,** vers 21 heures.
  Quelques nausées rares et un peu de diarrhée le lendemain.
- Aucune hospitalisation mais contrôles biologiques à compter du **10 octobre 1974.** On conseille la prise per os de VITAMINE C. et NEOMYCINE durant trois jours.

L'évolution biologique est résumée dans le tableau 22.

TABLEAU 22.

	10 / 10 J + 2	14 / 10 J + 6
L. D. H.	140	160
L. A. P.	26	26
O. C. T.	0,2	0,1
GUANASE	15	1
CHOLINESTÉRASES	2600	2300

CONCLUSION.
Élévation isolée de la guanase...
Le diagnostic d'intoxication phalloïdienne mineure est retenu en raison de l'ingestion collective.
(Obs. 13, 15, 16).

OBSERVATION N° 15 -

— DESC... William, 27 ans, 53 kg.

- Ingestion le **7 octobre 1974,** vers 20 heures.
- Apparition de vomissements abondants, puis d'une diarrhée le **8 octobre 1974,** vers 8 heures soit douze heures après l'ingestion.
- Hospitalisé au C.R.R. le **9 octobre 1974,** (J + 2) à 20 h 20 sans avoir reçu auparavant de traitement.
  . malade conscient mais très asthénique, avec des signes de déshydratation modérée.
  . les signes diarrhéiques persistent et le foie, de taille normale est très légèrement douloureux.
  . pas d'ictère.
  . aucune tendance hémorragique.
  . diurèse normale
  . aucun problème cardio-vasculaire ou respiratoire.
- On commence immédiatement un traitement comportant des désinfectants intestinaux (NEOMYCINE - ULTRA-LEVURE), de la PENICILLINE I.V. (750 000 unités / kg), de la SOLUDACTONE et de la VITAMINE C.
- L'évolution biologique est résumée dans les tableaux 23 et 24.
- Le **10 octobre 1974,** (J + 3) les vomissements persistent ainsi que la diarrhée et on arrête la NEOMYCINE per os.
- Le **12 octobre 1974,** tout est rentré dans l'ordre. On note un amaigrissement de 5 kg. Arrêt de la SOLUDACTONE en raison d'une polyurie.
- Le **15 octobre 1974,** l'état clinique est satisfaisant.
- Le **16 octobre 1974,** arrêt de la PENICILLINE et de la VITAMINE C.
- Le **18 octobre 1974** : sortie.
- Revu en consultation le **23 octobre 1974,** il reste asthénique et amaigri mais n'a plus aucun trouble digestif.

TABLEAU 23.

	J + 2 9/10	J + 3 10/10	J + 3 10/10	J + 4 11/10	J + 5 12/10	J + 7 14/10	J + 9 16/10	J + 11 18/10	J + 14 22/10
L. D. H.	320	320	140	100	100	190	120	190	140
L. A. P.	30	32	22	–	–	24	29		
O. C. T.	0,9	0,9	0,75	2	–	0,1	–	0,1	
GUANASE	2	2	21	5	0,1	11	3	0,1	
S. G. O. T.	225	450			125	67	45		
S. G. P. T.	210	880			350	380	220		
CHOLINEST.	2000	2000	1700	2000	1200	2600	1800	1900	2400
Traitement	C+Pc+ S+Néo +lev.	id.	C+Pc+ S	id.	id.	id.	C +Pc		

TABLEAU 24.

	J + 2	J + 3	J + 3	J + 4	J + 5	J + 7	J + 9	J + 11	J + 14
T. P.	100	83		88	90	82	100		
Fibrinogène	2,18	1,82	–	1,65	2,60				
Plaquettes	166	230	–	170					
Bilirubine T.	11	24	–	23	–	10	9,5		
P. D. F.	10	20		10					
Ethanol	(–)	(–)		(–)					

CONCLUSION.

Hépatite cytolytique modérée avec atteinte légère du complexe prothrombinique.

Forte montée secondaire du taux des guanases le lendemain de l'arrêt des désinfectants intestinaux.

GUERISON.

OBSERVATION N° 16.

— **DESC... Bernadette, 18 ans, 47 kg.**

- Ingestion le **7 octobre 1974** vers 20 heures.
- Syndrome gastro-entéritique transitoire au bout de 12 heures. Cette malade n'a pas été hospitalisée mais nous avons pu pratiquer des contrôles biologiques à partir du **10 octobre 1974.** (Tableau 25).
- Le traitement à comporté la prise de VITAMINE C. et de NEOMYCINE (per os) à partir du **10 octobre 1974.** et durant trois jours.

TABLEAU 25.

	J + 3 10/10	J + 4 11/10	J + 7 14/10	J + 8 15/10
L. D. H.	270	350	120	160
L. A. P.	31	—	24	29
O. C. T.	0,1	—	3,55	
GUANASE	15	4,5	0,1	0,1
CHOLINEST.	2100	2000	1900	2400

CONCLUSION.

Cytolyse modérée isolée.

GUÉRISON.

OBSERVATION N° 17 -

— **PIOC... Michel, 19 ans, 62 kg.**

- Ingestion le **17 octobre 1974,** vers 12 heures.
- Syndrome gastro-entéritique et douleurs abdominales six heures plus tard.
- Hospitalisé le **18 octobre 1974,** à 23 heures (J + 36 h) à LA ROCHELLE pour persistance des signes digestifs et adynamie.
- Transfert au C.R.R. le **19 octobre 1974,** à 11 h (J + 2)
  . malade conscient
  . signes digestifs persistants, sans ictère, ni hépatalgie.
  . aucune anomalie cardio-respiratoire.
  . diurèse normale.
- On commence un traitement comportant, outre la réanimation, de la PENICILLINE (600 000 unités / kg), de la SOLUDACTONE I.V. (800 mg), de la VITAMINE C I.V. (2 g), de la NÉOMYCINE et de l'ULTRA-LEVURE.
- Le **20 octobre 1974** : état clinique stationnaire
  aggravation biologique
  adjonction de P.P.S.B. et sang frais au traitement.
- Le **21 octobre 1974,** (J + 4) : stationnaire. Diarrhée persistante.
- Le **23 octobre 1974,** (J + 5) : petite hémorragie anale de sang rouge. Etat clinique stationnaire.
- Le **24 octobre 1974,** (J + 6) : début d'alimentation per os.
- Départ le **6 novembre 1974.**
- L'évolution biologique figure dans les tableaux 26 et 27.

TABLEAU 26.

	J + 2 19/10	J + 3 20/10	J + 3 20/10	J + 4 21/10	J + 5 22/10	J + 6 23/10	J + 7 24/10	J + 8 25/10	J + 11 28/10	J + 15 31/10
L.D.H.	900	900	900	700	850		250		150	
L.A.P.	–	–	66	–	64		28		21	
O.C.T.	0,5	1,30	1,20	1,15	4,2		0,1		0,45	
GUANASE	21	65	40	71	27,5		25		13,5	
CHOLINEST.	2800	2200	2600	1900	1700		1700		1700	
S.G.O.T.	440	1080		2000	2000	1000	350	180	85	66
S.G.P.T.	480	1280		1400	1300	1300	1300	1300	600	280
Traitement	Pc+S+C +néo+ Lev.	id. PPSB Fibrinogène	id. PPSB	id. PPSB	id.	id.	id.	id.	Pc+C+ Néo+ lev.	id.

TABLEAU 27.

		J + 2	J + 3	J + 3	J + 4	J + 5	J + 6	J + 7	J + 8	J + 11	J + 15
T.P.	60	25	17	22	32	28	28	60	68	85	
Accélérine		29	15	23	24	26	58	55	100	–	
Proth. vraie		65	10	40	29	35	18	21	38	–	
Conv.+stuart		100	11	28	27	35	30	24	45	–	
Fibrinogène		1,57	0,62	1,65	1,93	2,20	1,93	2,75	2,9		
Plaquettes		234	212	170			156	106			402
P.D.F.		80	80	20	10	10	10	–	10	–	
Ethanol		(±)	(–)	(–)	?		(–)	(–)	(–)	(–)	
Bilirubine	4	17,5	–	–	24	28	–	–	24	16	8,5

- On note par ailleurs des signes d'insuffisance rénale fonctionnelle jusqu'au **20 octobre 1974.** Durant toute l'évolution on n'a remarqué ni acidose métabolique, ni dyskaliémie, ni modification significative du cholestérol.
- Revu en consultation fin novembre : en voie de guérison clinique et biologique.

OBSERVATION N° 18 -

— **B... André, 28 ans, 63 kg.**

- Ingestion le **7 octobre 1974,** vers 21 h en même temps que GAR... Nicole, (obs. 12), GAR... Pierre (obs. 13) GAR... Françoise, (obs. 14).
- Quelques troubles digestifs mineurs le lendemain, n'amenant ni hospitalisation ni traitement.
- A partir du 11/X/1974, on obtient que ce malade vienne se faire suivre à titre externe au C.R.R., avec recherche d'une cytolyse hépatique tous les 2 jours et étude de la coagulation.
- Ces divers examens n'ont montré qu'une cytolyse très modérée et transitoire (élévation minime de la L.D.H. et modérée de la GUANASE., pas d'augmentation des transaminases).
  pas d'atteinte de la coagulation.
- Le traitement à domicile n'a comporté que de la VITAMINE C. et de la NÉOMYCINE per os durant 4 jours.

CHAPITRE III.

—*—

PREMIERE PARTIE

—*—

L'INTOXICATION PHALLOÏDIENNE CHEZ L'HOMME

—*—

1 - GÉNÉRALITÉS.

11 - Étiologie :

- **Empoisonnement criminel.**
  Citons l'Empereur CLAUDE empoisonné en 54 à Rome par sa cinquième femme AGRIPPINE et plus près de nous, l'affaire GIRARD. Cette personne se liait d'amitié avec ses futures victimes, leur faisait signer des polices d'assurance-vie (dont il était le bénéficiaire) et ensuite leur faisait consommer un plat d'amanites phalloïdes.

- **Suicide.**
  Très rare (chez des malades psychiatriques).

- **Ingestion volontaire, à but scientifique.**
  Expériences BASTIEN, (1971 à 1974). Il s'agit d'auto-expérimentations courageuses, discutées dans la mesure où on ne peut espérer tirer une règle générale de l'évolution d'un seul cas mais qui, cependant ajoutent des éléments intéressants aux études thérapeutiques générales.

- **Empoisonnement accidentel.**
  La majorité des cas.
  Parmi les cas les plus célèbres :
  - la famille d'EURIPIDE.
  - le Pape CLÉMENT VII.

12 - Fréquence :

Elle est difficile à évaluer.

A la fin du siècle dernier, en France, le nombre total des décès dus annuellement à l'amanite phalloïde était estimé à 300- HEIM. (51). FORD, en 1923 dénombrait en France 990 cas d'intoxication phalloïdienne dont 381 mortels.

LEWES (58) en 1948 faisait part de 200 cas mortels en Allemagne.

Fréquentes en Italie, Pologne, Suisse, elles sont plus rares

- en Angleterre :
  . 38 cas dénombrés entre 1920 et 1945.
  ARMSTRONG (1).
- en Amérique du Nord:
  . 21 cas mortels de 1957 à 1962 (73).

Cependant, comme le constate DUJARRIC de LA RIVIERE : « parmi les statistiques anciennes, il y a trop de cas douteux, d'observations cliniques où la détermination de l'espèce en cause n'a pas été faite pour qu'il soit possible d'établir une statistique valable » (1).

Notons la publication en 1974 - 1975 de trois thèses (dont la notre) consacrées à l'Amanite Phalloïde regroupant 48 observations. (PRUDHOMME) (PATRET).

Le diagnostic de l'intoxication n'est guère difficile : le plus souvent l' anamnèse suffit.

- Intoxication collective en septembre ou octobre.
  (mais du fait de la conservation des amanites, l'intoxication peut survenir à n'importe quel moment de l'année).
- latence dans l'apparition des signes cliniques :

Mais il est évident que pour établir un diagnostic positif et quantitatif, il faudrait des examens mycologiques, physico-chimiques, biologiques faits sur des champignons non consommés ou sur des épluchures.

13 - Toxicité pour l'homme :

Elle est variable :

- **la gravité de l'intoxication** est directement proportionnelle à la dose des toxines ingérées.
  On admet que la quantité de toxines contenues dans 50 g de champignons peut tuer un adulte. (WIELAND).

- **Le terrain :**
  - . sensibilité accrue des femmes (19) et surtout des enfants, ceci du fait :
    - d'un rapport Toxines/ kg de poids plus élevé.
    - d'une moindre résistance à la deshydratation.
  - . aggravation en présence de tares antérieures. l'éthylisme chronique serait en fait un facteur protecteur pour BARGE (2) aggravant pour ODDOUX cité par COMBAUD (18).
  - . On a parlé de l'immunité possible de certaines personnes spontanée ou acquise, vis à vis des toxines phalloïdiennes. Rien ne permet actuellement d'affirmer l'existence d'une telle immunité.

- **Le mode de préparation :**
  - . Les amanites seraient moins toxiques crues (60).
  - . Pour PRUDHOMME, BASTIEN, l'association oeufs-champignons serait particulièrement toxique.
  - . MARTIN (62) rapporte un cas montrant que certains modes de préparation aggravent la toxicité : un père de famille avait mangé des champignons ; unique consommateur, il était mort deux jours après.

    Sa femme avait, le lendemain utilisé l'huile de cuisson pour faire une omelette à ses trois enfants : deux sont morts. Il est donc probable que les toxines liposolubles de l'amanite phalloïde ont été concentré dans cette huile de cuisson.

- **Pour PATRET** (77), il y aurait de grandes variations dans la susceptibilité des individus à l'égard de ces toxines sans qu'on en connaisse les raisons.

2 - LE SYNDROME PHALLOÏDIEN.

On peut individualiser dans le syndrome phalloïdien classique cinq phases successives bien connues :

21 - Phase de latence :

- C'est la période dite d'incubation, une des caractéristiques essentielles de ce syndrome.
- Elle explique :
  . l'inutilité des lavages gastriques, vomitifs ou purgatifs.
  . la possibilité d'une aggravation du pronostic si les sujets ont eu le temps de manger à deux repas successifs des champignons vénéneux.
- Normalement elle dure de 12 h à 15 h mais elle peut aller de 7 h à 48 h (68).
- Elle se termine par l'apparition brutale des premiers troubles :
  . malaise général
  . frissons sans fièvre
  . nausées, céphalées.
  . crampes musculaires
  . douleurs abdominales.

  Peu de temps après, vont apparaître :
  . les vomissements
  . la diarrhée « cholériforme »
  réalisant la deuxième phase.

22 - Phase de gastro-entérite aigue :

- Elle va durer classiquement deux à trois jours.
- Cliniquement :
  . vomissements fréquents, abondants au début, puis peu productifs.
  . selles profuses, liquides durant plus longtemps, souvent nauséabondes et s'accompagnant de coliques très douloureuses.
  . douleurs épigastriques inconstantes.
  . signes accompagnateurs : crampes violentes des membres inférieurs, céphalées, vertiges, troubles de la vue.
  Le malade étant par ailleurs toujours conscient.

Ces troubles digestifs, en l'absence de traitement vont aboutir à un état de deshydratation majeure.

- Biologiquement :
  . hémo concentration
  . augmentation du taux des protides sanguines.
  . hypochlorémie et hyponatrémie (dues aux vomissements).
  . hypokaliémie (dûe à la diarrhée).
  . polyglobulie relative.

Du fait de l'hypovolhémie, on note une oligo-anurie, une chute de la tension artérielle ; un état de choc peut apparaître et la mort est possible.

Certains auteurs n'ont pas hésité à comparer les formes graves de cette gastro-entérite phalloïdienne à un choléra, en tirant des conclusions thérapeutiques sur la nécessité de traiter la muqueuse et le dysmicrobisme.

23 - Phase des lésions viscérales :

L'atteinte hépatique étant prédominante.

231 - L'hépatite cytolytique aigue :

Elle débute précocément, durant la phase précédente, les désordres biologiques sont déjà créés lorsque les signes cliniques se manifestent.

- **Cliniquement :**
  Les signes apparaissent environ vers le troisième jour ; mais ils sont souvent infra-cliniques.
  . ictère le plus souvent discret, se limitant à un subictère conjonctival le plus souvent.
  Signe inconstant. LARCAN (50) sur une série de 22 cas note :
  - un ictère modéré dans 8 cas
  - un ictère intense dans 4 cas

  . hépatomégalie, douloureuse.
  elle serait d'un mauvais pronostic (46).
  . douleur à la palpation du foie.

- **Biologie :**
  - Anomalies traduisant la cytolyse hépatique (précoces).
    . augmentation de la sidérémie.
    . apparition dans le sang d'enzymes hépatocytaires :
      - transaminases.
        augmentant dès la 24 ème heure, passant par un maximum en 60 h. puis ont une décroissance exponentielle pendant une semaine environ.

- lactico-deshydrogénase (L.D.H.)
- ornithine carbamyl transferase (O.C.T.)
- guanase.

- Anomalies dûes à l'insuffisance hépatique associée :
  . tests de rétention biliaire.
    - bilirubine totale (N ⩽ 10 mg/l).
      le plus souvent modérément élevée
      (⩽ 30 mg/l).
    - phosphatases alcalines
      normales ou modérément élevées).
  . tests d'inflammation :
    les globulines (0,5 à 3 u. Bessey)
    diminuent d'une façon importante.
  . tests d'insuffisance hépato-cellulaire.
    - cholestérol total (1,5 à 2,5 g/l)
      diminue dans les cas graves et plus
      tardivement.
    - le rapport cholestérol $\frac{\text{estérifié}}{\text{total}}$ (0,6 à 0,75)
      peut descendre jusqu'à 0,3.
    - effondrement (66).
      du temps de Quick
      des facteurs qu'il explore
      . prothrombine vraie (II)
      . accélérine (V)
      . convertine (VII)
      . facteur stuart (X)
      de fibrinogène (I)
      le facteur anti-hémophilique A (VIII)
      est normal.

En fait, il faudrait distinguer :

- des formes où l'hépatite se limite à une cytolyse sans traduction clinique évidente et sans atteinte de la coagulation (pronostic favorable).
- et des formes ou il apparaît rapidement une insuffisance hépatique (pronostic beaucoup plus sombre).

- Perturbation de la fibrinolyse:
  . le taux de plasminogène ne s'effondre massivement et très tôt que dans les cas graves (66).
  . les produits de dégradation du fibrinogène (P.D.F.) (taux normal : 8 à 16 ug/ml) sont légèrement augmentés.
  . la lyse du caillot des euglobulines (test de VON KAULLA) se fait le plus souvent dans des délais normaux.
- Effondrement du taux des plaquettes.

232 - **Autres organes atteints :**

- **Le Rein :**

  l'atteinte rénale n'est jamais isolée.
  On observe assez souvent, au début une insuffisance rénale fonctionnelle, souvent bénigne, dûe aux désordres hydro-électrolytiques et à l'hypovolhémie.
  (urée sanguine augmentée)
  (apparition de protides dans les urines)
  (oligurie transitoire).

Cette atteinte du système nerveux central est presque toujours liée à l'atteinte hépatique, mais MARCOVITZ parle d'une « atteinte cérébrale précoce ». On peut alors se demander s'il n'y aurait pas une action discrète à ce niveau.

- **Appareil cardio-vasculaire :**

  Atteinte le plus souvent infra-clinique.
  Rarement, on peut voir des troubles du rythme et de la conduction. Mais il est bien difficile d'affirmer qu'il s'agit d'une atteinte myocardique toxinique.
  On peut noter, aux phases initiales et terminales :
  - des états de choc.
  - des collapsus.

- **Autres atteintes viscérales :**
  - Pulmonaire : surinfection bronchique.
  - Surrénalienne : responsable de
    . l'adynamie
    . l'hypotension initiale.
  - digestive : MEHAUT (86) a signalé un cas mortel par infarctus nécrotico-hémorragique du colon droit.

24 - Phase de récupération ou d'aggravation :

C'est entre le 3ème et le 5ème jour (époque ou la lyse hépatocytaire a atteint son maximum) que l'on va voir se dessiner l'évolution de l'intoxication.

241 - **Récupération :**

Caractérisée par une régression des signes de cytolyse, assez lente et la remontée du taux de prothrombine.

242 - **L'aggravation :**

Marquée par l'association plus ou moins complète de quatre signes (92).

- Ictère.
  bilirubine totale ⩾ 60 mg/l prédominance de la bilirubine conjuguée.
- des Hémorragies :
  - . purpura
  - . épistaxis
  - . gingivorragies
  - . rectorragies
  - . hématéméses
  - . hématuries
  - . saignement au niveau des points de piqure.
- un Coma ou une Hypertonie sévère.
- une Oligurie.

25 - **Évolution définitive :**

251 - **Guérison définitive, sans séquelles :**

- Cliniquement elle apparaît vite.
- Biologiquement : normalisation des transaminases en une à plusieurs semaines.

- Histologiquement : PRUDHOMME remarque que la guérison histologique est plus tardive. Un an après l'intoxication, le foie serait histologiquement normal (94).

252 - **Guérison avec séquelles :**

En dehors d'une observation :
- de GAUCHER (44)
  qui note un cas d'évolution cirrhogène sans raison évidente.
- et de FROLICHT (43).
  que mentionne un cas de stéatose chez un éthylique.

Il n'est pas fait mention dans la littérature d'évolution tardive vers la fibrose hépatique. Il serait certainement utile de pratiquer avec un recul de 6 à 18 mois une ponction biopsie hépatique à des malades ayant fait une hépatite grave.

253 - **La Mort :**

- Elle se situe le plus souvent entre J+5 et J+7.
  J_0 = jour de l'intoxication.
  avec pour extrême J+3 et J+10.
- Elle peut survenir dans divers tableaux :
  . deshydratation.
  lorsque celle-ci est très importante et mal corrigée.
  . insuffisance hépatique majeure.

Cliniquement :

. coma carus avec phase d'hypertonie
. ictère
. oligo-anurie
. hémorragies diffuses
. troubles cardio-vasculaires
insuffisance cardiaque globale
. hypothermie ou hyperthermie.

et enfin, un arrêt cardiaque irréversible.

Biologiquement :

. allongement extrême du taux de prothrombine.
. bilirubinémie élevée (300 mg/ l).
. augmentation de l'urée sanguine .
. chute des plaquettes, du fibrinogène.
. augmentation de l'ammoniémie.

- PRUDHOMME remarque (78) que les pourcentages de mortalité sont variables :

. selon les auteurs
. les quantités absorbées
. le traitement mis en oeuvre.

ainsi :

en 1923 : 38,5 % pour 990 cas de FORD.
1948 : 50 % dans les statistiques de LEWES.
1966 : 100 % pour les cas de COOK.
33 % pour les 54 cas de CALAMAI, RAUBER et LARCAN.
1972 : 27 % pour SICOT.
1973 : 0 % pour BASTIEN (12 cas).
1974 : PRUDHOMME et le Centre de REIMS l'estiment aux alentours de 23 %
9 % pour PATRET à NANCY sur 22 cas traités dans le Service LARCAN.

Il semble cependant que la mortalité dans les différentes séries publiées donne une idée exagérée de la gravité de cette intoxication.

En effet, les Centres de Réanimation ne reçoivent que les cas les plus graves ; les formes les moins sévères restent souvent en hôpital secondaire et certains malades refusant même l'hospitalisation.

Considérons, par exemple, les intoxications traitées au Centre de Réanimation de Bordeaux en 1973 et 1974.

On en dénombre 15 avec 26,6 % de décès.

Si l'on y ajoute 3 malades suivis à titre externe, la mortalité tombe à 22,2 %.

Une enquête plus complète ajoute à cette série de 18 intoxiqués un enfant décédé dans un autre service et on retrouve une mortalité de 27,7 %.

DEUXIEME PARTIE

— * —

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES OBSERVATIONS

— * —

Notre série comporte donc 18 malades, traités par le Centre de Réanimation de Bordeaux, entre le 1/9/1973 et le 1/11/1974. 3 d'entre eux ont refusé toute hospitalisation et ont été suivis à titre externe (obs. 14, 16, 18).

Nous n'y avons pas ajouté les 14 cas observés entre 1965 et 1973 (non publiés) car les méthodes thérapeutiques ont changé et la surveillance biologique n'a pu être effectuée correctement que pour les malades de ces deux dernières années.

A – SYNTHESE CLINIQUE.

1 - RÉPARTITION DES MALADES.

Il s'agit de - 10 hommes
et de - 7 femmes
et d' - 1 enfant de 7 ans.
âgés de 18 à 65 ans.

En principe, aucun de ces sujets ne présentait de tare organique grave au moment de l'hospitalisation.

2 - TEMPS DE LATENCE.

Il varie de 6 à 17 heures (moyenne 11 heures) ; mais ces malades n'ont été hospitalisé au Centre de Réanimation qu'après la 24 ème heure (moyenne 48 heures) du fait :

- de la persistance des troubles digestifs.
- ou en raison de notre insistance.

Cinq seulement (obs. 1, 2, 3, 4, et 8) nous ont été adressé pour aggravation biologique ou neurologique.

L'existence de ce long délai entre le début de l'intoxication et l'arrivée au Centre de Réanimation rend difficile l'étude de l'efficacité de certains traitements et peut avoir aggravé le pronostic.

3 - ÉVOLUTION COMPARÉE DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES CHEZ NOS 18 INTOXIQUÉS.

Nous rapportons ici, l'analyse des troubles suivants :

- Troubles digestifs (vomissements, diarrhées) — figure 1
- Hépatomégalie — figure 2

- Troubles de la conscience — figure 3
- Ictère ou sub-ictère — figure 4
- Hémorragies. — figure 5

Ces différentes figures nous permettent de constater :

- la persistance des troubles digestifs chez tous les malades au-delà de 4 jours (après ce délai, ce sont surtout des troubles à type de diarrhée).
  Sauf pour les malades non hospitalisés (obs. 14, 16, 18).

- l'association dans les formes mortelles (obs. 1, 2, 3, 8) de
  . troubles de la conscience (coma)
  . d'un ictère franc (bilirubine > 60 mg)
  . d'hémorragies (tardives).

- la fréquence d'hépatalgies chez des malades ayant pourtant une évolution favorable : (obs. 4, 5, 7, 9, 10, 13, 15.).

- la rareté de l'ictère.
  . subictère conjonctival - obs 7.
  bilirubine = 39 mg.
  . ictère discret - obs. 9.
  bilirubine = 63 mg.

ÉVOLUTION DES TROUBLES DIGESTIFS.

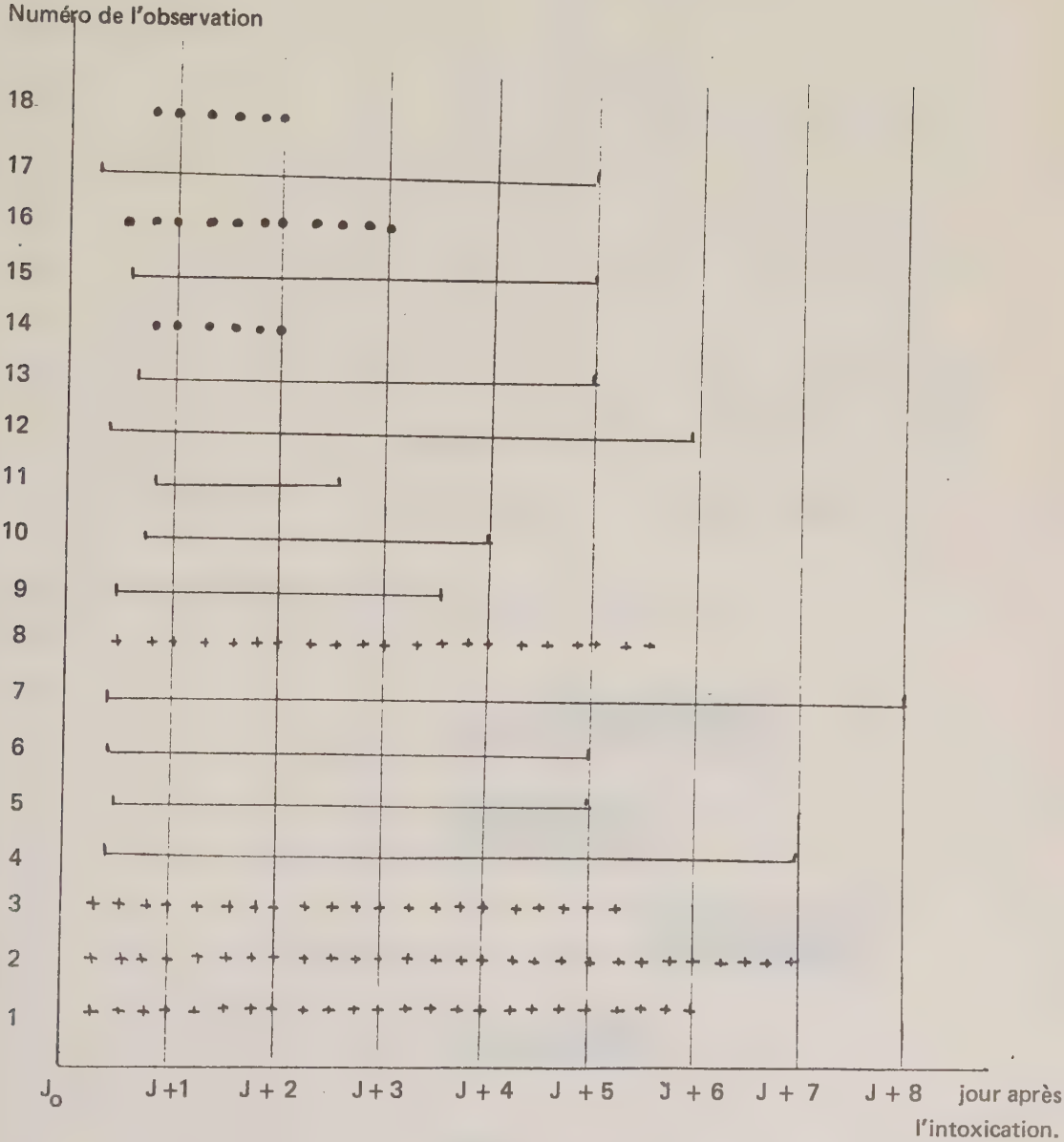


FIGURE I.

décès

guérison

non hospitalisé.

MALADES AYANT PRESENTE DES HEPATALGIES

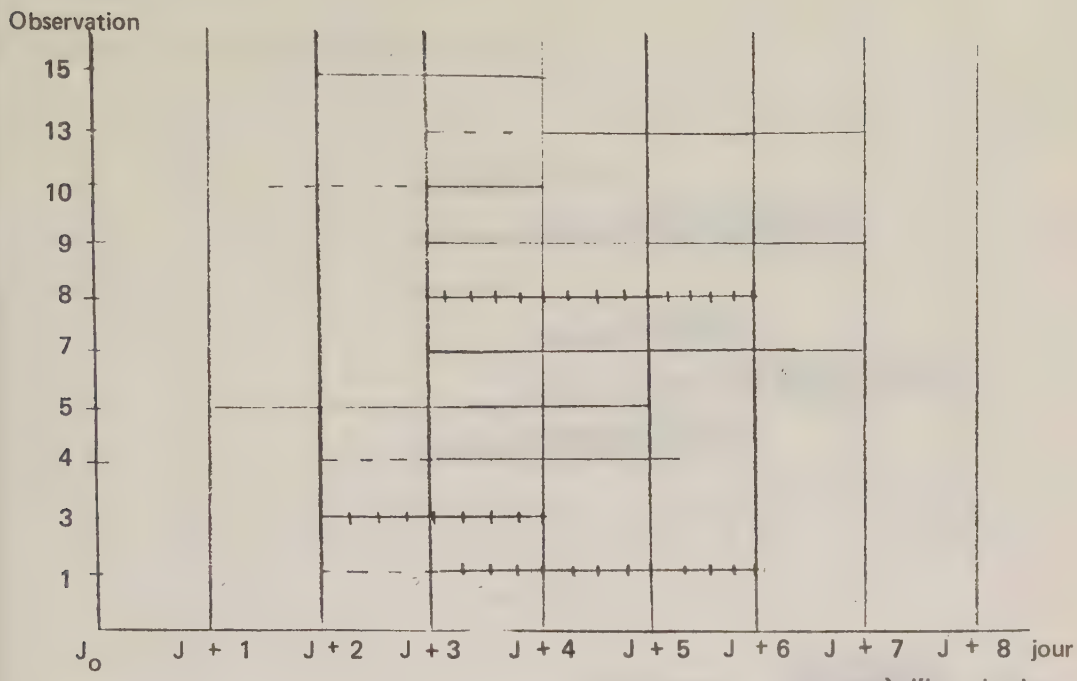


FIGURE 2.

entrée au C.R.R. — hépatalgie + guérison — hépatalgie + décès

MALADES AYANT PRÉSENTÉ DES TROUBLES DE CONSCIENCE

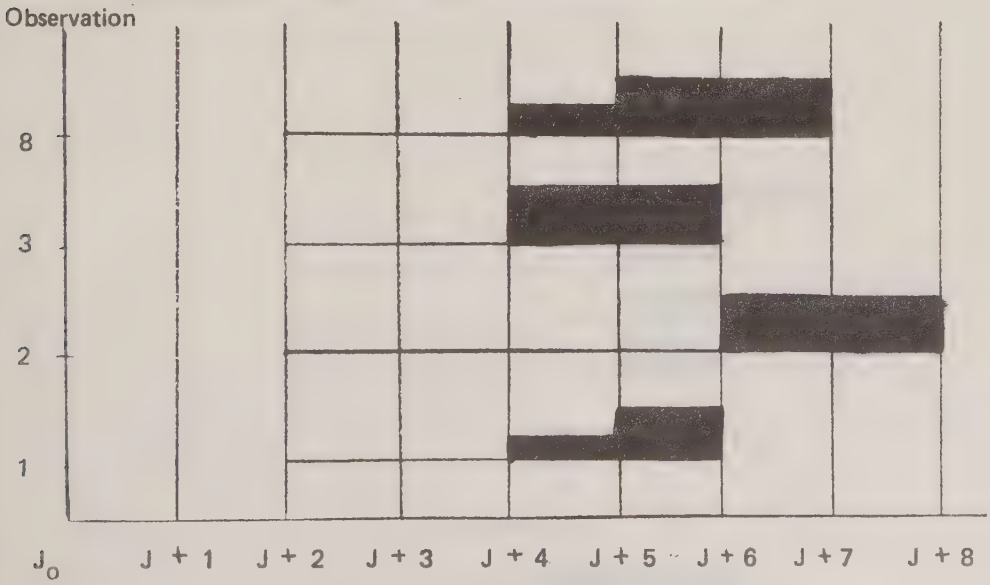


FIGURE 3

conscient — somnolence — coma

MALADES AYANT PRÉSENTÉ UN ICTERE

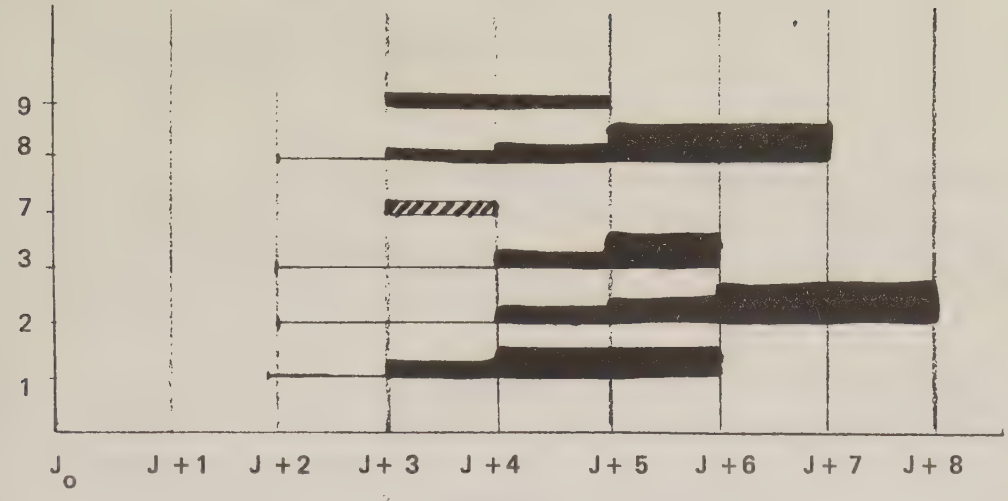
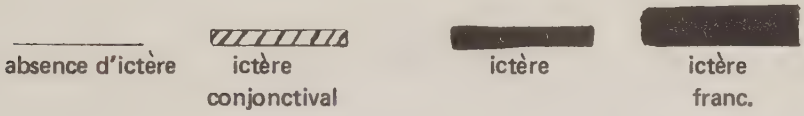


FIGURE 4



MALADES AYANT PRÉSENTÉ DES HÉMORRAGIES

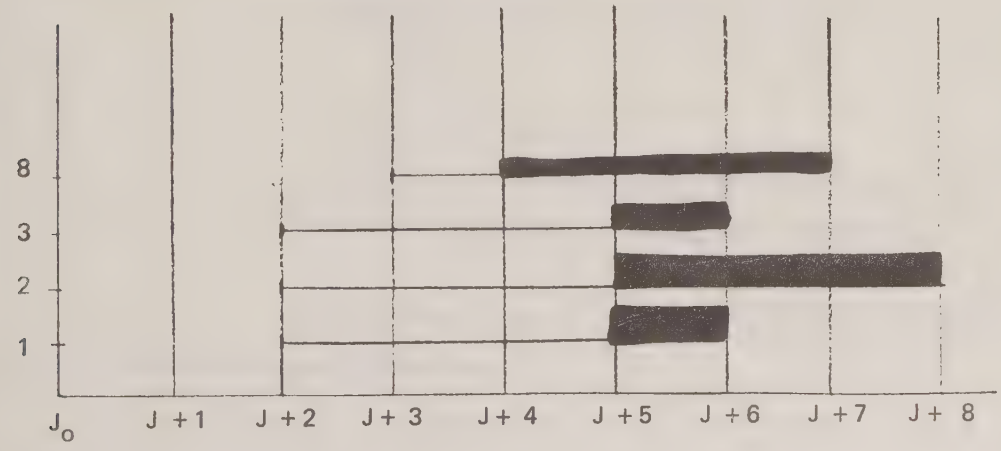


FIGURE 5

B – SYNTHESE BIOLOGIQUE.

Nous n'avons retenu pour cette discussion que l'étude des enzymes d'origine hépatique et l'analyse des perturbations de la coagulation, n'ayant trouvé aucun élément intéressant dans la mesure de l'ammoniémie, du fer sérique, des protéines sériques...

Aucun de nos malades n'a présenté de néphropathie grave pouvant faire évoquer une action directe des toxines sur le rein. Notons, cependant une certaine oligurie avec dilution et rétention hydrique 12 heures avant le décès dans l'observation 8. (nécropsie refusée).

I – MÉTHODES

1 - RAPPEL.

L'intoxication hépatique entraine, ou peut entrainer :

- une cytolyse
- une cholostase
- un déficit fonctionnel

se manifestant par des troubles de la coagulation ; parmi eux on peut avoir une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Ces différentes atteintes peuvent être étudié par des tests, spécifiques pour chaque atteinte.

2 - CHOIX DES TESTS.

Pour l'étude des différentes enzymes dosées, nous avons adopté la classification de FAUVERT (28) - Tableau 28.

21 - La Cytolyse :

- les Transaminases :
  . aspartate-amino-transférase.
  ou Transaminase glutamique oxalo-acétique (T.G.O.).
  taux normal : 30 - 60 U. Franckel/ml.

  . alanine-amino-transférase.
  ou Transaminase glutamique pyrutique (T.G.P.)
  taux normal : 20 - 40 U. Franckel/ml.

- la Lactico-deshydrogénase (L.D.H.).
  taux normal : 100 à 200 mUI.

- la Guanase :
  taux normal : < 0,2 ul.

- l'Ornithine carbamyl transférase (O.C.T.). :
  taux normal : < 0,2 ul.

22 - La Cholostase :

- la Phosphatase alcaline (P.A.).
  taux normal : 20 - 50 mUI.

- la leucine amino peptidase (L.A.P.).
  taux normal : 30 ± 5 mUI.

TABLEAU 28. LOCALISATION CELLULAIRE DES DIFFÉRENTES ENZYMES ÉTUDIÉES.

ENZYME \ ORIGINE	HÉPATIQUE	EXTRA-HÉPATIQUE
T.G.P. Alanine Amino Transferase	Cytoplasmique Mitochrondriale	Pancréas, coeur
T.G.O. Aspartate Amino Transférase		Coeur, muscle
L.D.H. Lactico Deshydrogénase		Muscle, coeur, tissu nerveux.
GUANASE Guanine Desaminase	Nucléolaire ?	Rein, intestin, cerveau.
O.C.T. Ornithine Carbamyl Transférase	Mitochondriale	
P.A. Phosphatase alcaline	Membrane hépatocytaire Cytoplasmique	Tissu osseux.
L.A.P. Leucine Amino Peptidase	Microvillosités du capillicule.	Rein, placenta ?
Cholin. Acetyl Cholinestérase	Hépatocytaire et/ou kuppferienne	Erythrocytes Tissu nerveux.

23 - Le déficit fonctionnel :

Il a été étudié par :

- **les Cholinestérases :**
  taux normal : > 2 000 mUI.

- **les facteurs de coagulation :**
  - . exploration globale.
    taux de prothrombine (T.P.) : 100 %
    ou temps de quick.
  - . exploration analytique.
    - . convertine (VII)
    - . accélérine (V)
    - . prothrombine vraie (II)
    - . facteur Stuart (X)
    - . fibrinogène (I)

- Nous avons essayé de mettre en évidence une éventuelle coagulation intra-vasculaire disséminée par :
  - . taux de plaquettes.
    normal : 200 000 à 400 000 / ml.
  - . produits de dégradation du fibrinogène (P.D.F.).
    taux normal (8 à 20 ug/ml).
  - . test à l'éthanol.
    avec mise en évidence de complexes solubles.

3 - MODE D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

31 - Discrimination clinique :

Suivant l'évolution on distingue de la forme typique :

- les formes minimes et mortelles.

GUANINE - DÉSAMINASE

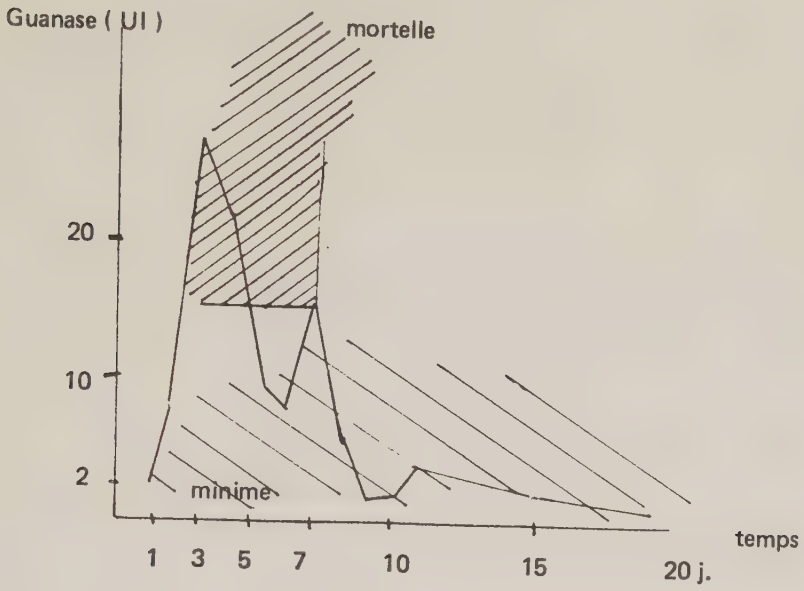
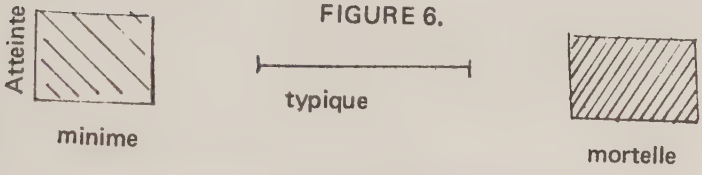


FIGURE 6.



ORNITHINE CARBAMYL TRANSFERASE

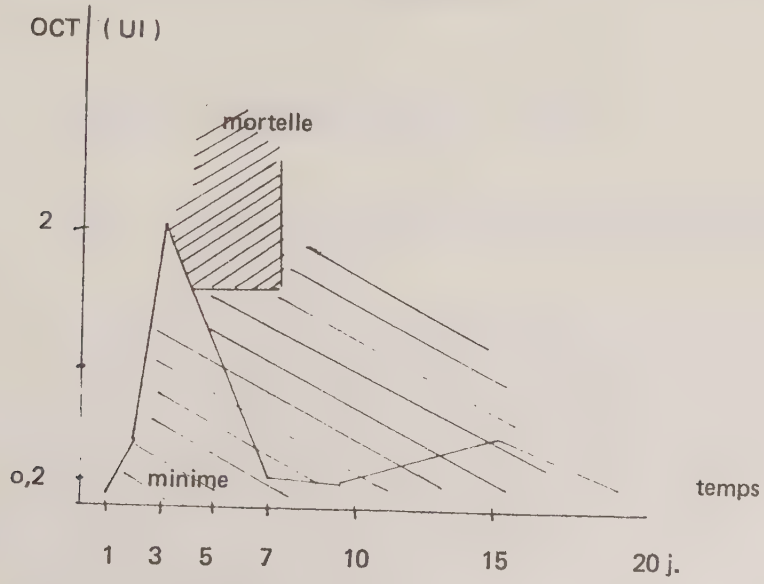


FIGURE 7.

32 - Étude au cours de l'évolution :

On a cherché à établir :

- des courbesreprésentatives de la moyenne des formes typiques en fonction du temps.
- des zones de répartition des résultats correspondant aux formes non typiques.

On en tire la notion d'exclusion en fonction de critères qualitatifs et quantitatifs (taux du paramètre) et en fonction du temps de ce dosage.

33 - Corrélation régression entre les couples de valeurs :

Ceci permettra :

- de comparer entre eux les divers paramètres.
- de confirmer l'équivalence éventuelle de plusieurs d'entre eux.
- et dans tous les cas de choisir le paramètre utile : le plus diminué.

II – RÉSULTATS

1 - TESTS DE CYTOLYSE. (Figures 6, 7, 8, 9, 10).

11 - Guanase et Ornithine carbamyl transférase (O.C.T.). (figures 6, 7).

- Les zones où se répartissent les résultats observés dans les formes minimes et les atteintes mortelles ne se distinguent pas de l'évolution moyenne de la forme typique donc tests sensibles mais non discriminatifs.

ASPARTATE AMINO TRANSFERASE

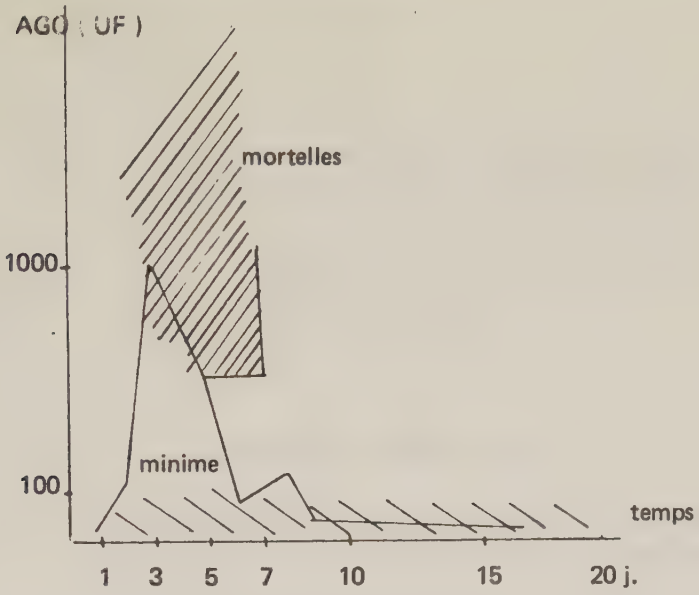
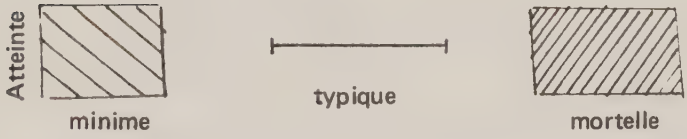


FIGURE 8.



ALANINE AMINO TRANSFERASE

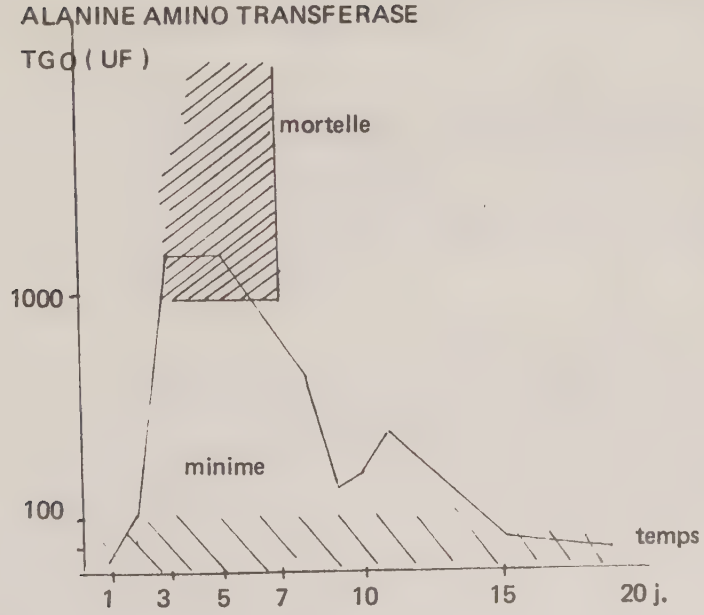


FIGURE 9.

- On remarque sur la courbe des guanases, deux pics successifs. Dans nos observations (5, 6, 7, 11). Nous avons noté, effectivement, une remontée du taux des guanases que l'on pourrait attribuer :
  . soit à la reprise de l'alimentation
  . soit à l'arrêt du traitement.

12 - Les Transaminases : (Figures 8, 9).

Aspartate amino transférase (T.G.O.) et alanine-amino transférase (T.G.P.) ont une évolution parallèle.

- On note une discrète augmentation dans les formes minimes et une augmentation très importante dans les formes mortelles.
  La zone des formes mortelles recouvrant partiellement les formes typiques.

- Leurs taux permettent déjà de différencier forme minime et forme mortelle.

- Corrélation T.G.O. / T.G.P. = R: 0,55.
  étant donné le nombre de couples de dosage et le coefficient de corrélation (R), la relation entre les taux de l'un et de l'autre des paramètres peut être faite avec un facteur de sécurité P ; il est ici égal à : $0,95 < P < 0,99$.

- Les taux d'augmentation par rapport à la normale sont (environ) de 2500 pour T.G.P.
  de 1400 pour T.G.O.
  on choisira donc les T.G.P. comme test le plus sensible.

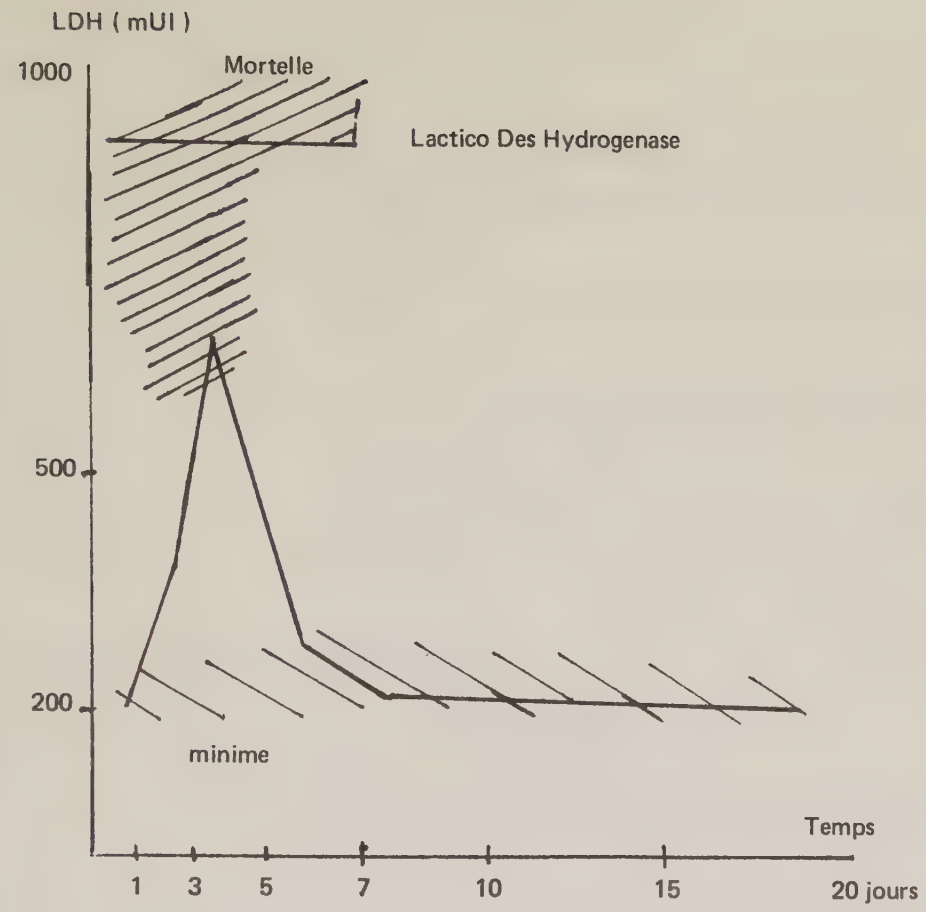
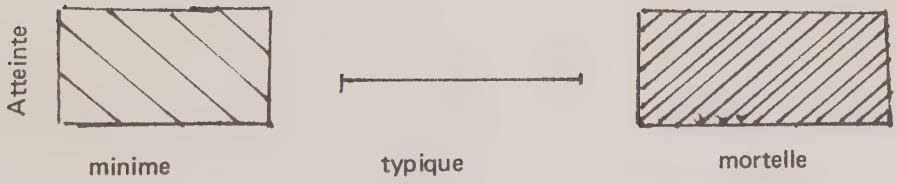

LDH (mUI)
1000
Mortelle
Lactico Des Hydrogenase
500
200
minime
Temps
1
3
5
7
10
15
20 jours

FIGURE 10


Atteinte
minime
typique
mortelle

13 - La Lactico-Deshydrogénase (L.D.H.) (figure 10).

Dans notre série,

- On constate une élévation très précoce et une diminution rapide.
- La courbe typique ne rejoint la zone d'atteinte minime qu'après le cinquième jour.
- Cette enzyme permet **à coup sûr** de faire la discrimination entre les formes mortelles et les formes minimes d'après les taux au troisième jour.

2 - TESTS DE CHOLOSTASE.

La leucine amino peptidase (L.A.P.).

- On a noté quelques perturbations occasionnelles du taux de cette enzyme (observations 5, 7, 9, 17).
- Seul le cas n°. 8 a présenté une élévation prolongée avant son évolution mortelle.

3 - TESTS FONCTIONNELS HÉPATIQUES.

31 - Cholinestérases (Figure 11).

- Elles sont toujours perturbées, mais d'une manière tardive.
- Leur abaissement n'est pas discriminatif, la remontée du taux de cette enzyme est parfois lente, le retour à la normale ne s'est fait dans certains cas qu'un mois après l'intoxication.

32 - Tests de coagulation :

321 - Exploration globale : taux de prothrombine (fig. 12)

On note :

- un abaissement précoce dans la forme typique, la zone mortelle et la zone minime étant séparées.

- une dissociation des formes typiques donnant deux types d'atteinte de la coagulation :
  - . l'une bénigne, commune aux formes minimes « ambulatoires » et à certaines formes typiques.
  - . l'autre grave avec :
    - évolution favorable et retour à la normale dans les formes typiques.
    - persistance dans les formes mortelles.

322 - Exploration analytique de la coagulation :

- **Fibrinogène (I)** : figure 13.
  Dans tous les cas,on remarque, un abaissement précoce, avec un retour à la normale en 10 jours dans les formes non mortelles.

- **Les facteurs du complexe prothrombinique :**
  L'évolution de ces divers facteurs, étudiée si le Temps de Quick est inférieur à 80 % de la normale, montre que tous—(accélérine (V), convertine-Stuart (VII - X), prothrombine vraie (II)— ont une évolution parallèle, avec
  - . un abaissement précoce trois jours après l'intoxication.
  - . et un retour à la normale en une semaine environ dans les formes non mortelles .
    (figures 14, 15, 16).

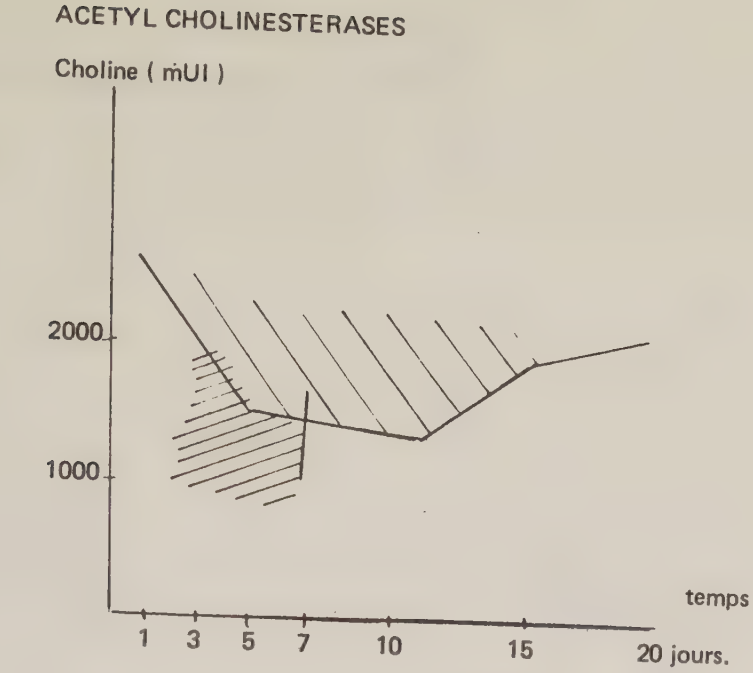
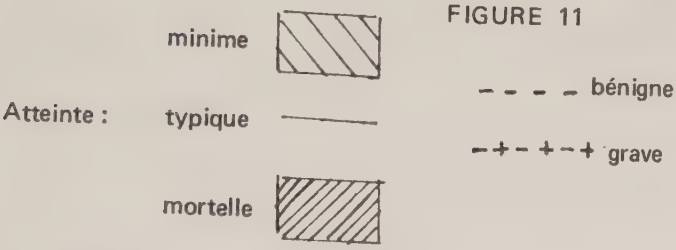


FIGURE 11



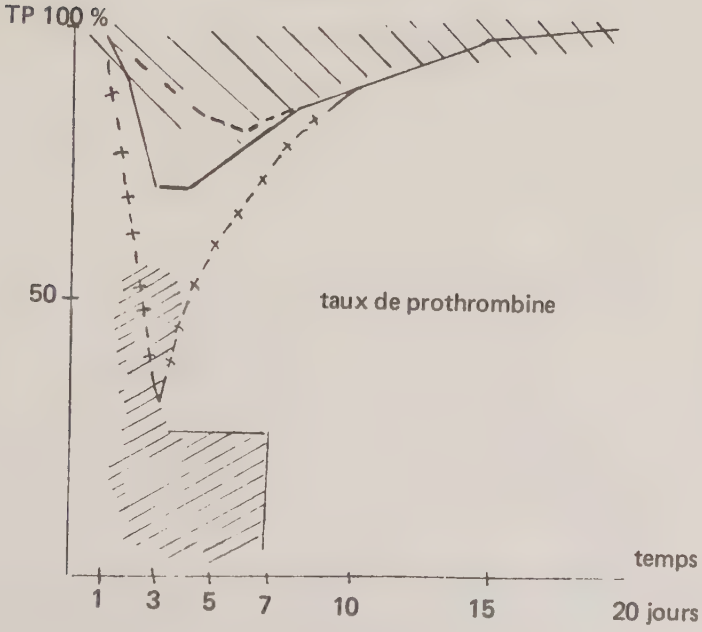


FIGURE 12

ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA COAGULATION.

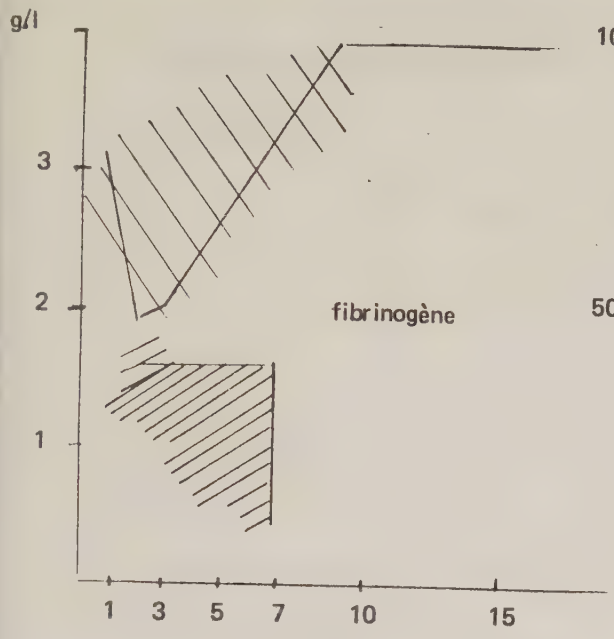


Figure 13

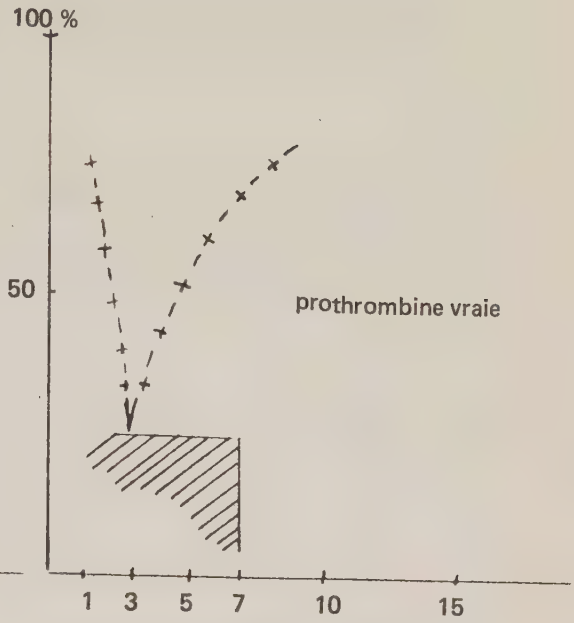


Figure 14

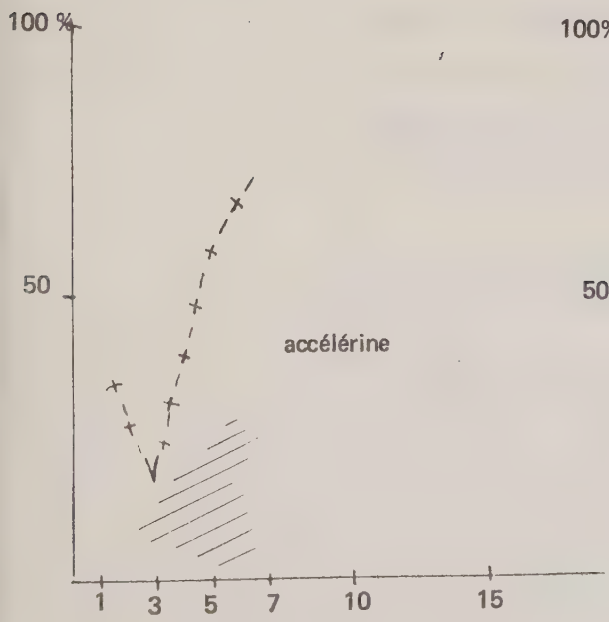


Figure 15

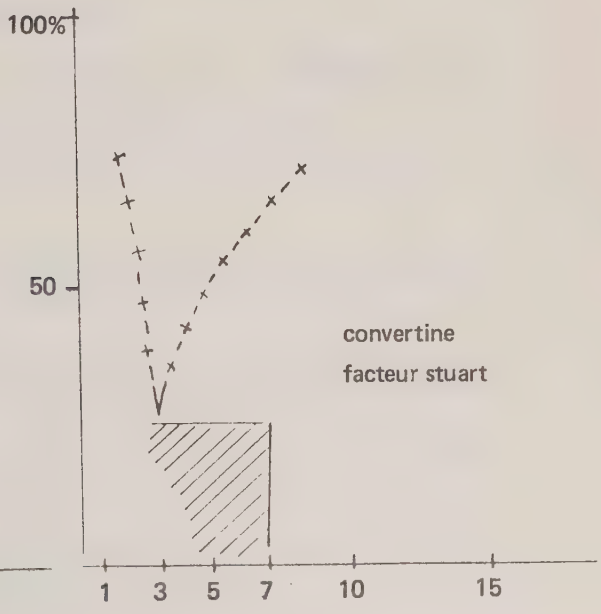


Figure 16

Sur le Tableau 29, nous avons fait la comparaison des divers facteurs de coagulation (dans les atteintes graves et mortelles).

TABLEAU 29.

	Moyenne	Abaissement moyen	Coefficient de corrélation avec T.P.
Fibrinogène	1,6 g / l	50 %	0,74
Prothrombine vraie	34 %	66 %	0,86
Convertine - Stuart	28 %	72 %	0,58
Accélérine	29 %	71 %	0,75
Taux de prothrombine (temps de Quick).	32 %	68 %	

On note une corrélation satisfaisante entre les couples de valeurs de chacun des paramètres et du taux de prothrombine.

On peut ainsi faire le choix:

- du paramètre le plus sensible (dont l'abaissement en pourcentage sera le plus élevé). Convertine.
- et du dosage le plus facile. Le taux de prothrombine.

232 - **Place de la coagulation intra-vasculaire disséminée dans nos observations :**

Elle peut découler des troubles de coagulation entrainés par l'insuffisance hépatique.
Nous ne l'avons évoqué que pour un seul de nos malades (observation 1) chez qui :

- PDF : 160
- Test à l'éthanol ± au 4ème jour
- plaquettes : 130 000.

Pour l'instant, donc, nous ne partageons pas les idées de PRUDHOMME qui fait de la coagulation intra-vasculaire disséminée un mécanisme intermédiaire obligatoire et important dans la pathogénie de l'intoxication phalloïdienne.

Est-il possible d'imaginer une coagulation intra-vasculaire disséminée « localisée » à un parenchyme (foie par exemple) par analogie avec ce qui se passe (peut être) dans d'autres circonstances (pancréatites aigues) nous ne pouvons répondre à cette question..

III – INTERPRETATION DE L'ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE AU COURS D'INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES.

Elle nous conduit aux conclusions suivantes :

1 - ACTION TOXIQUE.au niveau d'organites différents ; de ce fait passage sérique d'enzymes de cytolyse dont les taux sont dissociés.

2 - DÉFICIT FONCTIONNEL précoce des facteurs de coagulation globalement et déficit métabolique tardif mis en évidence par l'abaissement du taux de cholinestérases.

3 - RAPPORT ENTRE CYTOLYSE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE.

Nous l'avons fait en étudiant la corrélation lactico-deshydrogénase (L.D.H.). et taux de prothrombine (temps de Quick) (Figure 17).

CORRÉLATION ENTRE CYTOLYSE (L.D.H.) et DÉFICIT FONCTIONNEL (Temps de Quick)

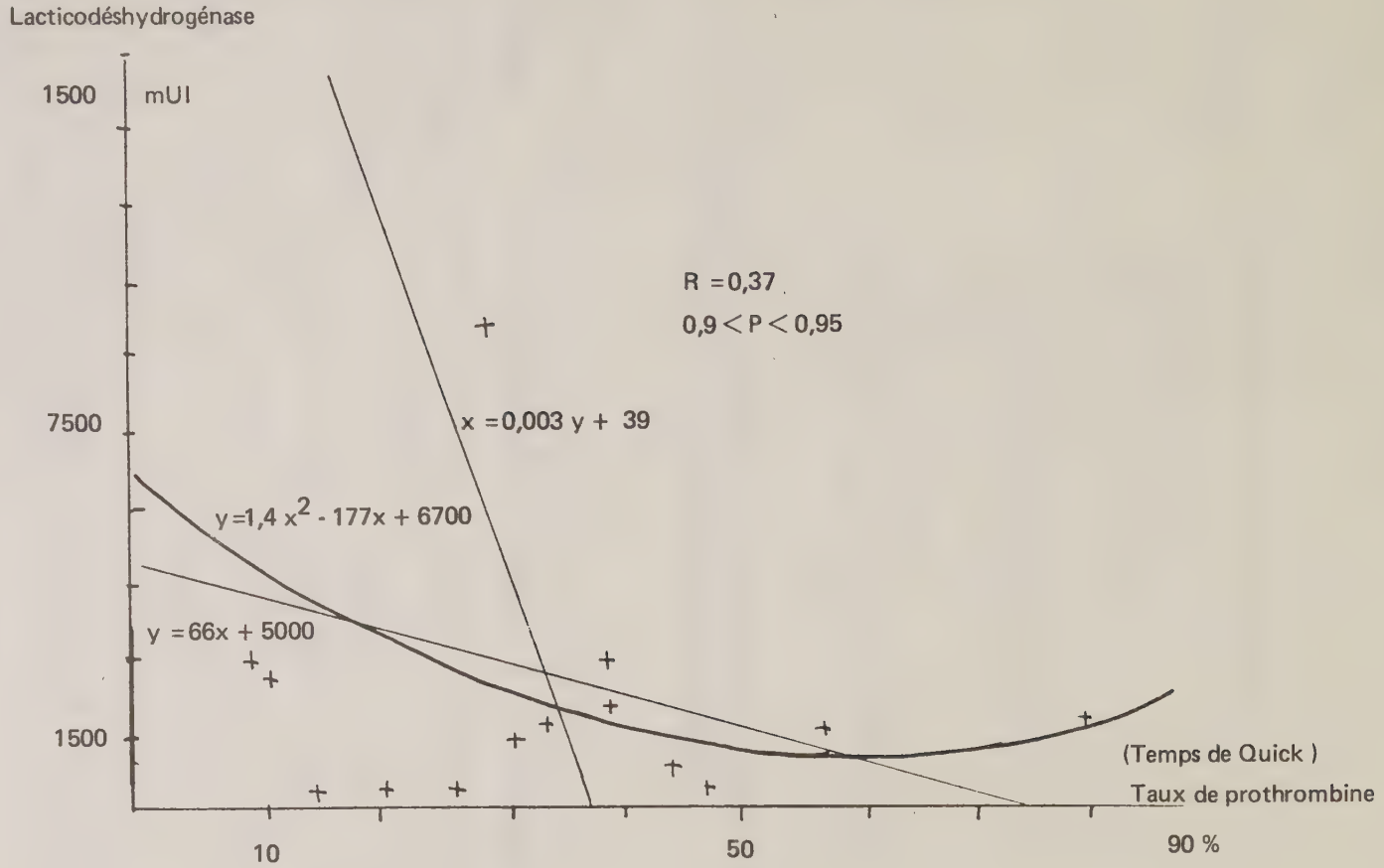


FIGURE 17.

Cette régression peut être exprimée par une courbe représentative :

- en fonction linéaire :
  L.D.H. = 66 TP + 5 000
  T.P. = 0,003 L.D.H.+ 39

  puisque $R < 0,5$, on ne peut utiliser la droite inversible mais pour l'effectif observé, le coefficient de sécurité est $0,9 < P < 0,95$.

- en fonction parabolique :
  représentant le phénomène avec un coefficient de corrélation (R) égal à 0,4.

3 - CLASSIFICATION BIOLOGIQUE DES ATTEINTES HÉPATIQUES AU COURS DES INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES.

TABLEAU 30.

Cytolyse	Taux de Prothrombine	Forme	N° observation
+↗ guanase	↘ > 50 %	Minime	10 - 11 - 14 - 16 - 18
++↗ OCT guanase GO GP LDH		Bénigne	5 - 6 - 7 - 12 - 13 - 15
	↘↘ < 50 %	Grave	4 - 9 - 17
+++↗↗↗ LDH		Mortelle	1 - 2 - 3 - 8

La discrimination clinique et pronostique (atteinte minime typique, mortelle) se retrouve dans l'évolution du syndrome de cytolyse:

- minime
  avec élévation isolée de la guanase.
- typique
  avec élévation nette de toutes les enzymes (OCT, guanase, transaminases, LDH)

- mortelle :
  avec élévation de toutes les enzymes mais taux de L.D.H. supérieur à 1000 unités.

L'étude de l'atteinte des facteurs de la coagulation permet de préciser dans les atteintes typiques :

. les formes bénignes.
  ou le déficit fonctionnel restera modéré.

. les formes graves.
  où il sera important sans que l'évolution soit mortelle.

5 - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LES DIVERSES FORMES AU TROISIEME JOUR.

Exclusion, par rapport à la forme typique de :

. forme minime
  (voir tableau 31)
  avec élévation isolée et fugace de l'OCT et de guanase.

. forme mortelle
  (voir tableau 32)
  avec LDH > 1 500 mUI
  et TP < 25 %

Il serait évidemment souhaitable de savoir si les malades qui ont fait une forme « minime » ou « bénigne » le doivent :

- à la quantité de toxines ingérées
- à une résistance personnelle que rien ne permet d'affirmer.
- ou à un effet favorable des traitements qui ont été pratiqués.

Nous pensons que seule, une étude expérimentale prolongée, avec un extrait, de toxicité dosée, permettrait de répondre à cette question fondamentale et surtout d'apprécier la valeur de chaque traitement proposé, utilisé d'abord seul puis en association avec d'autres.

TABLEAU 31.

FORME MINIME

Cytolyse	Tests Fonctionnels Coagulation.
L D H < 350 mUI	Taux Prothrombine > 60 %
G O < 60 UF	Fibrinogène > 1,5 g/l
G P < 100 UF	Cholinestérase > 1000 mUI
O C T 0-3 UI Guanase 0-15 UI	

TABLEAU 32.

FORME MORTELLE

Cytolyse	Tests Fonctionnels Coagulation
L D H > 1500 mUI	Taux Prothrombine < 25 %
G O > 250 UF	Fibrinogène < 1,5 g/l
G P > 300 UF	
O C T > 0,2 UI	Cholinestérase < 2000 mUI
Guanase > 2 UI	

CHAPITRE IV

—*—

LE TRAITEMENT

— * —

REMARQUES PRÉLIMINAIRES :

Nous n'avons l'intention ni de faire l'étude exhaustive de toutes les méthodes proposées (Thèse PATRET (77)), ni de présenter un schéma thérapeutique original puisque nous ne disposons que d'une expérience clinique modeste, sans bases expérimentales.

NOUS NOUS CONTENTERONS DONC :

- de rappeler les principaux traitements utilisés avec leur « justification », en essayant d'en donner la place en 1975.

- d'exposer le traitement utilisé depuis deux ans au Centre de Réanimation de Bordeaux, traitement que nous nous proposons de poursuivre, pour l'instant.

Il suffit de considérer la très longue liste des méthodes proposées pour comprendre que le problème de l'appréciation de la valeur d'un traitement est insoluble à partir des seules données actuelles de la littérature. Quelle équipe n'utilise pas simultanément 6 à 10, voire 15 substances ou procédés réputés actifs ! Aucune étude comparative n'a bien entendu pû être pratiquée chez l'homme. Tel auteur préconisait impérativement un certain traitement, hier, qui le condamnenon moins formellement aujourd'hui.!

Ajoutons, enfin :

- Qu'il est bien difficile d'exposer avec un plan rigoureux ce traitement (une substance présentée par l'un comme « antitoxique » est préconisée par l'autre comme « hépato-protectrice » ou « hépatorégénératrice »).

- Que ce problème rejoint celui plus général du traitement des ictères graves qui n'a guère progressé depuis 8 - 10 ans, en dépit d'essais audacieux.

- Que la récente thèse de PATRET (77) rapporte une importante étude expérimentale réalisée dans le Service LARCAN, étude cherchant à évaluer comparativement divers produits et diverses associations médicamenteuses.

1 - TRAITEMENT DU SYNDROME GASTRO-ENTÉRITIQUE INITIAL.

11 - **Dès 1936,** LE CALVE (57) et BINET (8) avaient insisté sur la nécessité de réhydrater, tôt, vite et suffisamment ces malades. Le syndrome cholériforme initial provoquant une spoliation chlorée importante qui accentue la diarrhée et les vomissements.

Cette prescription reste impérative et nous n'y insisterons pas : On ne devrait plus voir, au cours d'une intoxication phalloïdienne de décés précoces par deshydratation et collapsus.

Notons :

- qu'il faut éviter une hypervolémie susceptible d'augmenter la toxicité de l'amanitine et que l'on se contentera de compenser les pertes.
- qu'il faut commencer dès ce stade les traitements « antagonistes » ou « hépato-protecteurs ».

12 - Lutte contre le dysmicrobisme intestinal :

L'utilisation précoce de désinfectants intestinaux vise à modifier la flore intestinale, donc la qualité et la quantité des toxines bactériennes présentes dans le tube digestif, de manière à diminuer ou à supprimer l'absorption intestinale des toxines phalloïdiennes au moment de leur premier passage ou lors de leur sécrétion biliaire.

Ce traitement, dont la logique est évidente, quand on imagine les lésions de cette muqueuse à la phase initiale, repose sur :

- des constatations cliniques :
  BASTIEN (3)
- des hypothèses :
  BASTIEN - LARCAN.
- et sur des bases expérimentales, dont plusieurs auto-intoxications volontaires:
  BASTIEN (4)

Cet auteur, qui l'a proposé dès 1970 et exposé à nouveau en 1972 et 1974, préconise actuellement l'association de nifuroxazide : (ERCEFURYL) et de dihydrostreptomycine per os (ABIOCINE).

LARCAN préconise l'association ERCEFURYL-ABIOCINE-ULTRA LEVURE.

Nous avons utilisé l'association NÉOMYCINE-ULTRA LEVURE qui serait moins efficace.

Notons qu'il faut vaincre l'intolérance gastrique pour que ce traitement soit supporté et qu'il serait, prématuré d'écrire que le traitement de l'intoxication phalloïdienne se limite à celà.

Notre travail n'apporte aucun élément décisif, puisque les malades ont été traités **tardivement** et par la **néomycine.**

Nous nous bornerons donc, à préciser les éléments suivants :

- BASTIEN (7) est très convaincu de la valeur de cette désinfection intestinale mais il souligne la nécessité de l'entreprendre le plus tôt possible.

- Lors de sa première intoxication volontaire, il a présenté des signes d'hépatite modérée.

- La recherche d'antitoxines acquises dans son sang est en cours :
  résultats non parvenus en janvier 1975 (communication personnelle du Docteur LAMBERT, de NANCY).

- On ne dispose d'aucune étude portant sur la flore intestinale de ces intoxiqués. En 1974, nous avons pratiqué des coprocultures (espacées) chez tous les malades, sans obtenir de résultats intéressants puisqu'elles ne montrent que les germes habituels de l'intestin et que les résultats différent d'un malade à l'autre.

  Il aurait fallu des analyses plus fréquentes et une enquête bactériologique plus poussée.

- Dans toutes les séries récemment publiées, la désinfection intestinale a été utilisée. Malheureusement, l'association à d'autres traitements, sur lesquels nous reviendrons, ne permet pas d'imputer formellement à la lutte contre le dysmicrobisme, la diminution générale de la mortalité.

2 - TRAITEMENT PRÉVENTIF OU CURATIF DE L'HÉPATITE.

21- Élimination ou neutralisation des toxines :

211 - Tout lavage gastrique, ou purgatif est donc inutile en raison du temps de latence de l'intoxication.

212 - L'organothérapie de LIMOUSIN (59).
Elle n'est plus pratiquée bien qu'elle repose sur des bases expériementales qualifiées d'« assez solides » par PATRET (77) en 1974 !

Quelle preuve a-t-on de l'efficacité de la méthode chez l'homme ? écrivait MENUT (69) en 1971. « L'organothérapie ne peut être jugée objectivement car elle est toujours mise en oeuvre conjointement avec toutes les autres techniques applicables et la part qui lui revient dans les guérisons ne peut être isolée dans l'ensemble thérapeutique... » !

213 - **Les méthodes « immuno thérapeutiques » :**
- préconisées par DUJARRIC de la RIVIERE (23) entre 1922 et 1931.
- critiquées par plusieurs auteurs (FREJAVILLE (36)) (GAULTIER (47)) et MATSCHINSKY (63) (64).
ne bénéficient actuellement que de peu d'intérêts.

22- Stimulation ou « protection » de l'hépatocyte :

221 - **La corticothérapie :**
- à fortes doses les corticoïdes augmenteraient la résistance des membranes lysosomiales (application au traitement des chocs).

Travaux de CHEYMOL en 1949
de SOLYMOSS en 1971 (89)
de TUCHWEBER en 1972 (96)

- De nombreux auteurs ont donc utilisé les corticoïdes dans l'hépatite phalloïdienne. Les résultats ne semblent pas plus favorables ici que dans le traitement des ictères graves, viraux, en dépit des travaux de FLOERSCHEIM (33) avec la prednisolone.

- Nous avons préféré rejeter ce traitement qui présente des inconvénients (Risques digestifs infectieux et action nocive sur le système réticulo-endothélial, cité par PRUDHOMME (78)).

222 - **L'Acide thioctique (acide lipoïque) :**
Normalement présent dans l'organisme (surtout dans le foie) l'acide thioctique représente un coenzyme de divers systèmes oxydatifs enzymatiques (PATRET (77)).

Pour KUBICKA (54) les groupements thiols (S H) de cette molécule feraient perdre leur toxicité à certains polypeptides toxiques de l'amanite.

Des travaux de ZAFFIRI (110) - (111), CIUCCI (17) il ressort que cet acide se substituerait aux coenzymes bloqués par les toxines et diminuerait la fuite du potassium hors des cellules.

La posologie proposée est de 300 à 500 mg par jour pendant cinq jours.

Au moins pendant un temps, cette substance a été très utilisée par LARCAN (56). Aucun de nos malades, par contre, n'en a reçu.

223 - **Le Coenzyme A :**

Il favoriserait la remise en marche du cycle de Krebs. Le coenzyme A a été employé par PRUDHOMME (78) (2 000 à 3 000 microgrammes I.V. par jour). LARCAN (56).

Il semble peu efficace dans d'autres états de détresse où on l'a préconisé, pour FLOERSCHEIM (32) son action parait nulle vis à vis de l'alpha amanitine.

Aucun de nos malades n'en a reçu. Après THOLEN, on a proposé d'utiliser le coenzyme A en association avec

- de l'acide désoxyribonucléique (ADN)
- de la cocarboxylase
- et de l'acide thioctique.

Après avoir eu sa période de vogue dans le traitement des insuffisances hépatiques majeures, cette « méthode de THOLEN» est presque totalement abandonnée.

224 - **Le Cytochrome C :**

Cette substance a été proposé par FLOERSCHEIM (33) qui l'utilisait à la dose de 50 à 150 mg par kg chez la souris empoisonnée avec 0,8 mg par kg d'amanitine (8 fois la dose léthale.).

Il obtenait les résultats suivants :

- 44 % de survie en cas d'administration très précoce vers la 30ème minute ;
- 35 % de survie si le traitement commence à la 8ème heure.

Il faut signaler que FLOERSCHEIM obtenait des résultats variables en fonction du degré de pureté de l'enzyme. Il pense qu'il existe des « activateurs » de la pénétration intracellulaire du cytochrome C.

Ces résultats expérimentaux encourageants n'ont pas été retrouvés par SIEGERS (87); et LARCAN (56), qui a largement utilisé le cytochrome C, semble l'abandonner (55).

Quant à nous, déçus par l'emploi du cytochrome C en d'autres circonstances, nous ne l'avons prescrit à aucun intoxiqué.

225 - **La Spironolactone :**

La spironolactone a été utilisée à la dose de 600 à 800 mg par jour (voie I.V.) - soit dans le but de stimuler les microsomes (ce qui entrainerait une « augmentation de pool des enzymes de détoxication » - PATRET (77)).

- soit dans le but d'agir sur la perméabilité des membranes cellulaires.

Mais son emploi, dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne est bien discuté :

- TUCHWEBER (96) va jusqu'à dire qu'elle pourrait aggraver l'intoxication en favorisant le métabolisme des toxines phalloïdiennes.
- LARCAN (55), SEYLE, au contraire, pensent qu'après « quelques jours » de traitement on rééquilibre les taux intracellulaires de sodium et potassium au niveau de toutes les cellules.

Aussi la spironolactone a-t-elle été largement utilisée par l'école de NANCY, et , sur leurs conseils, nous l'avons employée en 1974 pour 14 malades.

226 - **La Silymarine :**

C'est une substance d'origine végétale, isolée par WAGNER, qui aurait (VOGEL) (49)

- une action plus ou moins antagoniste vis à vis de l'alpha amanitine.
- et à doses élevées et précosément une certaine action vis à vis de la phalloïdine.

Protégeant la membrane, la SILYMARINE inhiberait la fuite du potassium hors des cellules (HAHN (49)) LARCAN conseille de l'utiliser aux doses de 5 000 à 1 000 mg par jour. Nous n'en avons aucune expérience à Bordeaux.

227 - **Substances modifiant le potentiel redox :**

Ce sont surtout des anti-oxydants, qui pourraient dans une certaine mesure, protéger contre certaines atteintes hépatiques. Certaines de ces substances ont été utilisées par KUBICKA (54) - BASTIEN (4) - (5) - (6) - (7), LARCAN (55) - (56).

Insistons sur la vitamine C, préconisée par BASTIEN, puis utilisée par LARCAN et nous-mêmes. (posologie : 0,50 à 1 g pour 10 kg, par jour, IV). L'action de telles substances suppose un blocage des groupements thiols qui seraient à la base de la toxicité de la phalloïdine. Mais, dans une récente publication (55), LARCAN écrit que la vitamine C, employée seule, est inefficace.

Nous l'avons largement utilisée en 1974, toujours en association avec d'autres substances, alors qu'auparavant nous nous contentions d'en prescrire de faibles doses (100 à 500 mg par jour).

228 - **Les anti-enzymes :**

(Zymofen, et Iniprol).
Ils ont été préconisés par HEBERT (50). nous ne les employons pas.

23 - Les Antibiotiques :

- L'utilisation d'antibiotiques par voie générale dans ce type d'intoxication est une acquisition récente, de grand intérêt.

Tout repose sur les Travaux de FLOERSCHEIM (33) qui a découvert un effet antagoniste de certains antibiotiques vis-à-vis de la phalloïdine, puis de l'alpha-amanitine.

On sait que la toxicité de l'alpha-amanitine est très augmentée par conjugaison avec une protéine « vectrice ». Les antibiotiques seraient actifs par compétition au niveau des sites de fixation protéique et augmenteraient l'élimination urinaire des toxines.

La Pénicilline G, la Rifampicine,le Chloramphénicol, le Sulfaméthoxazol (BACTRIM) mais aussi d'autres substances comme la phénylbutazone auraient cet effet antagoniste, préventif et curatif ; surtout en administration précoce :

- à fortes doses
- en association.

Ainsi, chez la souris, FLOERSCHEIM obtient une survie de 50 à 70 % en donnant ces substances deux heures après l'intoxication.

Des travaux récents de SOTELI, paraissent confirmer les effets curatifs et préventifs de la pénicilline G que nous avons utilisée, comme l'école de NANCY, en 1974 à la dose de 1 000.000 par kg mais sans y associer la phénylbutazone.

24- Techniques exceptionnelles de lutte contre une insuffisance hépatique majeure :

241 - L'oxygénothérapie hyperbare :

Elle agirait sur les transporteurs d'électrons, au niveau des mitochondries, diminuant ainsi l'hypoxie de l'hépatocyte, supposée à l'origine de sa nécrose. . .

Elle a été utilisée puis plus ou moins abandonnée dans le traitement de tous les types d'ictère grave.
(RAPIN) - (LARCAN) - (PERRET) - (LAKAI) - (GOULON).

Nous n'en avons aucune expérience (le Centre de Réanimation de Bordeaux ne disposant pas de caisson hyperbare).

Pendant un temps, l'école de NANCY l'a employée, systématiquement, même en l'absence d'hépatite grave, dans l'intoxication phalloïdienne.

242 - **Techniques d'assistance hépatique extra-corporelle :**

- La perfusion à travers un foie hétérologue, préconisée par BERTRAND et utilisée sans succès à Bordeaux en 1973 pour un malade (observation 3), est abandonnée.

- une circulation croisée inter-humaine pourrait être envisagée dans ce type d'hépatite. Elle ne semble pas avoir été employée jusqu'ici.

- Dans des cas désespérés, on pourrait même envisager une greffe hépatique temporaire d'un foie de coma dépassé sur la circulation iliaque. Une telle greffe a été pratiquée à Bordeaux par PERISSAT et Coll., au stade terminal d'une cirrhose, avec survie de 10 jours.

3 - TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA COAGULATION.

31- Correction du déficit des facteurs de la coagulation :

On compense habituellement le déficit, lorsqu'il atteint un taux très bas, même en l'absence d'hémorragies.

On peut utiliser :
(en fonction de l'importance du ou des déficits, de l'état clinique du malade, du terrain).

- du sang :
  (sang frais de préférence) - obs 8, 17.

- du plasma frais :
  ou mieux des fractions plasmatiques :
  . cryoprécipité
  (apport de facteur VIII)
  utilisé dans nos observations 2 et 8.

. plasma anti-hémophilique :
(apport des facteurs V et VIII)
utilisé dans le cas 2.

. fibrinogène : observation 7.

. PPSB :
(prothrombine - proaccélérine - facteur Stuart, anti-hémophilique B).
utilisé dans les cas 2, 8 17.

Mais l'apport des fractions plasmatiques doit obéir à certaines règles :

- connaissance biologique exacte du déficit.
- connaissance du taux d'activité minimum du facteur perfusé, taux qui interdit le déclenchement de l'hémorragie.
- surtout pour l'apport du PPSB du fait :
  . de la forte concentration en facteurs.
  . de la méconnaissance de la situation exacte du malade sur le plan coagulation:
    - s'il est bien équilibré l'apport n'a aucune conséquence défavorable, au contraire (cas 17).
    - mais s'il est en état de coagulation intra-vasculaire disséminée latente, l'apport de PPSB va majorer la formation de thrombine dans le lit vasculaire.

      PRUDHOMME (78) estime même qu'on ne doit apporter ces facteurs qu'après héparinisation efficace, la coagulation intra-vasculaire disséminée existant toujours dans l'hépatite phalloïdienne grave.

32 - Problème de la coagulation intra-vasculaire disséminée :

321 - Théorie de PRUDHOMME (78).

Il considère la coagulation intra-vasculaire disséminée comme un mécanisme intermédiaire important dans la pathogénie de l'intoxication phalloïdienne ;

Elle peut être :
- infra-biologique
- compensée
- mais susceptible de décompensation secondaire.
  Et à ce stade là, il pense que le traitement héparinique est voué à l'échec.

Aussi, préconise-t-il une héparinothérapie précoce et systématique :

Pour lui, en effet :
- une héparinothérapie bien conduite précoce, n'est jamais dangereuse.
- les risques hémorragiques, consécutifs au traitement seraient moindres au début de l'intoxication (quand les tests de coagulation sont normaux) qu'au stade de coagulation intra-vasculaire disséminée.
- il n'est pas nécessaire d'avoir le diagnostic biologique de coagulation intra-vasculaire disséminée pour entreprendre l'héparinothérapie ; cette dernière inhiberait la coagulation intra-vasculaire disséminée à venir mais ne traiterait pas celle qui serait constituée.

322 - Notre attitude :

Bien que PRUDHOMME pense que l'héparinothérapie précoce, systématique peut constituer une étape nouvelle dans la thérapeutique de l'intoxication phalloïdienne, nous ne partageons pas sa théorie pour l'instant.

Ceci pour plusieurs raisons :

- La coagulation intra-vasculaire disséminée est, en fait, rare dans cette intoxication et se voit que dans les cas d'hépatite grave.
- Un traitement par l'héparine n'est pas dénué de risques chez ces sujets dont la fonction hépatique est perturbée.

Nous n'avons employé l'héparine que chez un malade (observation 1) pour lequel le diagnostic biologique de coagulation intra-vasculaire avait été porté.

4 - CONCLUSION.

Nous terminerons ce chapitre en schématisant la conduite que nous nous proposons de suivre devant d'éventuelles intoxications phalloïdiennes.

- **L'Hospitalisation du malade :**
  dans un service de soins intensifs s'impose dans les plus brefs délais.
  Ceci après avoir fait préciser :
  - l'heure d'ingestion des champignons
  - le début d'apparition des premiers signes cliniques.
  - le nombre de personnes ayant absorbé des champignons.

  Il est dangereux de garder ces malades à domicile, sans traitement, comme il est à peu près inutile d'adresser dans un Centre de Réanimation une hépatite phalloïdienne au stade terminal.

- **A l'arrivée à l'hôpital :**

  . Étude clinique:
  apprécier la gravité du syndrome gastro-entériforme
  rechercher
  - une hépatalgie
  - une hépatomégalie
  - un ictère

  préciser l'état de conscience et l'état cardio-vasculaire.

  . Étude biologique :
  Le premier bilan recherchera :
  - un déséquilibre hydro-électrolytique.
  - une cytolyse hépatique.

On peut se contenter du dosage de la lactico deshydrogénase (LDH) et des transaminases ; le reste n'étant valable qu'à titre de recherche.

- une insuffisance hépatique :
  . bilirubine totale
  . électrophorèse
  . temps de Quick

L'étude « traditionnelle » des autres tests hépatiques n'apporte rien de plus ! En cas d'anomalie du temps de Quick, il faut alors étudier complètement la coagulation et rechercher une coagulation intra-vasculaire disséminée débutante.

. Examens paracliniques :
- radiographie pulmonaire
- E C G
- E E G
  éventuellement
- diagnostic mycologique
- coproculture.

. Mise en place d'un schéma thérapeutique à visée préventive et curative :

- On peut, comme cela a été fait par certains auteurs donner au malade tout ce qui a été préconisé ... (au risque de provoquer certaines interférences médicamenteuses) ou, comme d'autres auteurs, simplifier à l'extrême.

Dans l'impossibilité de faire un choix entre diverses thérapeutiques, et pour tenir compte des données expérimentales les plus récentes, nous avons l'intention de reconduire, en 1975, le traitement utilisé en 1974 :

- désinfection intestinale
  selon les propositions de BASTIEN.
  (ERCEFURYL au lieu de NÉOMYCINE).
- vitamine C.
  I.V., à la dose de 4 g / jour.

- Pénicilline G.
  en perfusion ; 100 000 / kg / jour.

- Soludactone IV.
  800 mg / jour.

- **Les jours suivants :**

  . On poursuivra une **surveillance clinique** rigoureuse d'un malade, maintenu au repos strict et à la diète absolue.

  . Du point de vue **biologique,** on cherchera à limiter le nombre des prélèvements et la spoliation sanguine.

  - on peut se contenter d'étudier, chaque jour, l'urée sanguine, les électrolytes plasmatiques le taux des transaminases, de la lactico deshydrogénase et le taux de prothrombine.

  - Aux 3ème, 4ème et 5ème jour, on pratiquera une étude détaillée de la coagulation ; au besoin deux fois par jour, s'il faut hépariner correctement une coagulation intra-vasculaire disséminée.

  - Par la suite,
    . ou le malade meurt rapidement
    . ou l'évolution est favorable et on restreindra au maximum les prélèvements.
      (taux de prothrombine (T Q)
      Lactico deshydrogénase (L D H),
      Transaminases tous les deux jours puis tous les quatres jours jusqu'à normalisation).

- **La réalimentation** par voie orale, peut commencer. Prudemment entre le 5ème et le 6ème jour en cas d'évolution favorable.

  Pour ne pas entraver la régénération de la muqueuse intestinale et pour ne pas solliciter un foie fragilisé, on prescrira des carottes, du riz, de la viande et des fruits en quantité modérée.

- **On n'autorisera la sortie** qu'après normalisation des transaminases et sous réserve de contrôles ultérieurs en insistant sur la nécessité d'un régime alimentaire strict pendant quelques mois.

  A cette phase, on peut s'aider de certains dosages enzymatiques plus précis (guanase ornithine carbamyl. transférase (OCT) et dans de rares cas, on pourrait être amené à faire une ponction biopsie du foie (PBF).

CONCLUSION

— * —

Cette étude porte sur 18 malades (10 hommes, 7 femmes et un enfant) âgés de 18 à 65 ans, sans antécédent pathologique. Après un temps de latence allant de 6 à 17 heures la plupart d'entre eux ont présenté les troubles digestifs et l'hépatite caractéristiques de l'intoxication phalloïdienne. Cette série comporte 4 décès : dans tous les cas il s'agissait de malades hospitalisés très tardivement, déjà atteint d'une cytolyse hépatique majeure.

L'étude biologique de ces observations au point de vue enzymologique et au point de vue coagulation permet d'énoncer les conclusions suivantes :

- selon l'évolution et les données biologiques, on distingue des formes minimes, une forme dite « typique », curable, avec hépatite cytolytique nette et des formes mortelles.

- l'étude de l'OCT (ornithine carbamyl transférase) et de la guanase est très sensible pour déceler la cytolyse mais ne permet pas de différencier ces diverses formes.

- l'étude des transaminases permet de séparer précocément une forme minime d'une forme mortelle, mais ne permet pas de différencier forme typique de forme mortelle. Le dosage de l'alanine amino transférase (T G P) est plus sensible.

- le dosage de la lactico deshydrogénase (L D H) permet à coup sûr de faire de descrimination entre les 3 formes dès le 3ème jour.

- le taux des cholinestérases sériques est perturbé tardivement mais ce n'est pas un test descriminatif des 3 formes.

- de l'étude de la coagulation, il ressort qu'on observe un abaissement précoce du T P dans les formes typiques et mortelles et qu'il est possible de distinguer dans les formes typiques 2 types d'évolution, l'une bénigne et l'autre grave avec effondrement du T P en dessous de 30 % et réparation lente. Le dosage de la convertine est plus sensible que les dosages du fibrinogène, de la prothrombine vraie et de l'accélérine.

- une coagulation intra-vasculaire disséminée n'a été évoquée que pour un malade et nous ne pouvons considérer que toutes les intoxications phalloïdiennes graves comportent un élément de CIVD comme le pense PRUDHOMME.

- l'étude statistique met à l'évidence une corrélation entre la cytolyse et l'insuffisance hépatique confirmée par l'équation de corrélation : TP = 0,003 LDH + 39 avec R = 0,37 et P compris entre 0,90 et 0,95.

Il est donc possible d'établir le pronostic d'une intoxication phalloïdienne au 3ème jour en se fondant exclusivement sur LDH et le TP : les formes mortelles comportent un taux de LDH > 1 500 mUI et un TP < 25 %.

L'étude des publications consacrées au traitement de l'intoxication phalloïdienne et l'analyse de nos observations permettent d'énoncer les conclusions suivantes :

- au traitement classique du syndrome gastro-entéritique il est raisonable d'ajouter actuellement des désinfectants intestinaux (type ercyfuryl ou abiocyne selon BASTIEN) pour modifier la flore intestinale dans un sens favorable diminuant l'absorption des toxines phalloïdiennes.

- en raison de résultats non convaincants ou contradictoires on peut rejeter (ou considérer comme adjuvant d'intérêt douteux) l'organothérapie selon LIMOUSIN, le sérum anti-phalloïdien, l'utilisation des corticoïdes, l'emploi de l'acide thioctique au acide lipocaique, l'emploi de coenzyme A, les perfusions de cytochrome C, les anti-enzymes, la silymarine et l'oxygène hyperbare.

- nous admettons que l'utilisation d'antibiotiques en perfusion, type pénicilline à forte dose, que l'utilisation de la spironolactone et l'injection de vitamine C à forte dose ont une influence favorable (travaux de FLOERSCHEIM, LANCAU et BASTIEN).

- les techniques d'assistance hépatique extra-corporelle sont utilisables en présence d'une insuffisance hépatique « terminale » mais aucune n'a fait la preuve de son efficacité.

- la correction des troubles de la coagulation ne doit se faire que lorsqu'ils existent et avec l'aide du laboratoire. Il parait dangereux et inutile de préconiser l'héparinisation systématique de ces malades : à notre avis ce traitement ne se justifie qu'en présence des signes biologiques, d'une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Le schéma thérapeutique utilisé au C.R.R. de Bordeaux durant l'année 1974 n'est pas modifié pour l'instant et peut être résumé de la façon suivante.

. hospitalisation le plus tôt possible dans une unité de soins intensifs.

. Mise en oeuvre dès lespremiers signes cliniques du traitement préconisé par BASTIEN : ercéfuril per os + ultra levure + primpéran + vitamine C IV.

. Pénicilline G en perfusion 1 000 000 par kg et par jour.

. Soludactone IV 200 mg toutes les 6 heures.

. En cas d'évolution favorable reprise très prudente de l'alimentation avec un régime ménageant le foie et la muqueuse digestive pendant 1 à 2 semaine.

. Diminuer au maximum la fréquence et l'importance des prélèvements sanguins en étudiant simplement la cytolyse hépatique (L D H + transaminases) et le taux de prothrombine.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè - je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II.

H. BRICAUD.

Bon à imprimer,
Vu le Président de Thèse,

R. CASTAING.

Bon et permis d'imprimer,
Le Chancelier des Universités.

R. PAULIAN.

BIBLIOGRAPHIE

— * —

1 - ARMSTRONG (C.D.).
Mushroom poisoning : a report of two fatal cases of poisoning by amanita phalloïdes.
Stanf - med. Bull. 1955, **13**, 111-116.

2 - BARGE (J) - SICOT (C) -ORCEL (L) et MIGNOT (J).
Ponction biopsie du foie dans l'hépatite phalloïdienne. 16 cas.
Arch. anat. path. (Paris) 1969, **17**, 153-158.

3 - BASTIEN (P).
« Essais thérapeutiques concernants le traitement d'urgence des intoxications phalloïdiennes ».
Ann. Med. Nancy, 1970, **9**, 377 - 379.

4 - BASTIEN (P).
Le traitement de l'intoxication phalloïdienne.
Réflexions après ingestion volontaire d'une amanite phalloïde crue et directives thérapeutiques.
Ann. Med. Nancy, 1972, **11**, 1215 - 1222.

5 - BASTIEN (P).
« Phalloïde, es -tu enfin vaincue ? »
Lyon Pharmaceutique - 1973, **24**, 545-550.

6 - BASTIEN (P).
Conduite à tenir par le praticien devant une intoxication par les champignons.
Médecine praticienne, 1974, 119-120.

7 - BASTIEN (P).
1974 : un fléau séculaire enfin maitrisé : la redoutable intoxication phalloïdienne.
Journal des médecins du Nord et de l'Est, 1974, **2**, 3-7.

8 - BINET (L) - et LE BLANC (M).
Nouvelles recherches sur l'intoxication par l'Amanite Phalloïde.
Modifications du métabolisme des lipides.
Presse Med, 1958, **66**, n° 63, 1413 - 1415.

9 - BOULET (P), MIROUZE (J).
Les spoliations hydro-ioniques dans l'intoxication phalloïdienne.
Presse. Med. 1954, **62**, n° 47, 998 - 1001.

10 - BOURDIER (E).
Les champignons au point de vue de leurs caractères usuels, chimiques et toxicologiques.
Mémoire acad. imper. Med. Paris-Baillière, ed. Paris, 1866.

11 - BOURQUELOT (E).
Article : les champignons.
Dictionnaire de physiologie (RICHET) 1898, **3**, 271-328.

12 - BRUNELLI (A). - GENOVESE (E). - NAPOLI (P.A.).
Amanitina e glicogeno-sintetasi epatica.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1968, **44**, 558 - 560.

13 - BRUNSWIG (D). - LIEHR (H). - und RICHTER (E).
Coagulopathie de consommation dans les lésions hépatiques toxiques par amanite phalloïde.
Dtsch. med. Wschr. 8 sept. 1972, **97**, n° 36, 1347-1351.

14 - CAROLI (J). - BENHAMOU (J.P.). - DEBRAY (C.H.). - GAULTIER (M). - LEGER (L).
Quel est l'état actuel des possibilités thérapeutiques dans les ictères graves.
Presse. Med. , 1968, **76,** 673-676.

15 - CAU (G). - FAURE (J). - YACOUB (M). - FAURE (H).
Aspects cliniques, biologiques et anatomiques des lésions rénales au cours de l'intoxication phalloïdienne humaine traitée par les anti-enzymes protéolytiques.
Les hépato-néphrites toxiques.
C.R. 8ème réunion nationale des Centres de lutte contre les Poisons (Grenoble 1967), Masson ed. (1968), 71-74.

16 - CESSI (C). - FIUME (L).
Increased toxicity of B amanitin when hound to a protein.
Toxicon - 1969, **6,** 309 - 310.

17 - CIUCCI (N): et CHIRI (A).
Considerazioni cliniche ed anatomo-pathologiche sui risulti a distanza ottenuti con l'acido tioctico nell (avvelenamento da amanita phalloïdes.
Minerva anest., fév. 1974, **40,** n° 2, 61-70.

18 - COMBAUD (M.L.) -
Traitement des intoxications par les Amanites.
Bourgogne. Franche Comté. Pharm., 1969, 14-25.

19 - DELFINO (U.) -
L'intossicazione da amanita falloide.
Minerva anesth., 1970, **36**, n° 10, 629-635.

20 - DEYSSON (G.). -
Évolution de nos connaissances sur les principes toxiques des champignons supérieurs.
Bull. Soc. scient. Hyg. alim. 1965, **53**, 142-144.

21 - DIXON (R.L.) - HART (L.G.) - FOUTS (J.R.) -
The metabolism of drugs by liver microsomes from alloxan-diabetic rats.
J. Pharmacol. exp. ther. 1961, **133**, 7-11.

22 - DRY (J) - PRADALLIER (A) -
Les antioxydants ont-ils une place en thérapeutique ?
Rev. Prat., 1973, **23**, n° 59, 5263-5268.

23 - DUJARRIC de la RIVIERE (R) -
Le poison des amanites mortelles.
Masson ed. Paris, 1933.

24 - FAULSTICH (H) - WIELAND (T) -
über die Inhaltstoffe des grünen. Knollenblätterpilz.
XXXIV. amanin und die amanitine sind sulfoxide.
Justus liebigs. Ann. Chem., 1968, **713**, 186 - 195.

25 - FAULSTICH (H) - GEORGOPOULOS (D) - and BLOCHING (M) -
Quantitative chromatographic analysis of amanita phalloïdes.
J. Chromatogr, 1973, **79**, 257 - 267.

26 - FAURE (J) - COUDERC (P) - MICOUD (M) - CAU (G) -
A propos de 5 cas d'intoxication gravissime par l'amanite phalloïde et de la mise en oeuvre de la thérapeutique par les anti-enzymes.
1er Congrés Européen des Centres de lutte contre les Poisons. Tours 1964, 108-114, (Masson 1965).

27 - FAUSER (U) und FAULSTICH (H) -
Blobachtungen zur therapie der knollen blätter-pilzvergiftung. Bessurung der prognose durch.
Unterbrechung des entero hepatischen - kreis laufs (choledochusdrainage).
Dtsch. med. wschr, 1973, **98**, n° 47, 2259.

28 - FAUVERT (R) - BOIVIN (P).
Les enzymes sériques dans les maladies du foie.
Enzymologie supplément monographie annuelle de la Société Française de biologie clinique.
Paris, 1964, 303-332.

29 - FIUME (L). -
Méchanism of action of phalloïdin.
Lancet, I, 1965, 1284.

30 - FIUME (L) -
Penetration of a β amanitin/rabbit-albumin conjugate into hepatic parenchymal cells.
Lancet, 1969, **2**, 853-854.

31 - FIUME (L) - LASCHI (R) -
Lesioni ultrastrutturali prodotte nelle cellule parenchimali epatische della falloïdina e della α - amanitina.
Sperimentale, 1965, **115**, 288 - 297.

32 - FLOER SHEIM (G.L.) -
Protektion gegen amanita toxin.
Helv. physiol. pharmacol. acta, 1966, **24**, 219 - 228.

33 - FLOER SHEIM (GL) –
Neue gesichspunkte zur therapie von vergiftungen durch den grünem knollenblätterpilz (amanita phalloïdes).
Schweiz. med. wschr, 1972, **102,** n° 26, 901 - 909.

34 - FLUTE (P.T.). -
Haemostasis in fulminant hepatic failure.
British med. J., 1971, **1,** 215 - 216.

35 - FRANK (X) -
über den gehalt der jugendlichen rattenleber an sogenanntem leberspezifischen antigen und dessen.
Ums et zungsgeschwindigkeit in der erwachsenen ratte.
Z. naturforsch, 1968, **23 b,** 687 - 690.

36 - FREJAVILLE (J.P.) - SICOT (C). -
Intoxication par les champignons.
Conc. méd., 1966, **88,** 5163 - 5166.

37 - FREJAVILLE (J.P.) - BISMUTH (C) - CRABIE (P) - GERVAIS (P) - PEBAY - PEYROULA (F.C.) -
Étude critique des troubles de l'hémostase lors des intoxications massives avec diarrhées aigues.
Rev. med. Suisse Romande, 1971, **91,** 855 - 876.

38 - FRIMMER (M) - GRIES (J) - HEGNER (D) - SCHNORR (B) -
Untersuchungen zum wirkungs mechanismus des phalloïdins.
Freisetzung von lysosomalen enzymen und von kalium.
Naunyn. Schmiedeberg's arch. exp. path. pharmak. 1967, **258,** 197 - 214.

39 - FRIMMER (M) - WEIL (G) -
Influence of tétraethyl ammonium (TE A^+), SH compounds and insulin on the K^+ release of phalloïdin-poisoned isolated rat liver.
Europ. J. Pharmacol, 1969, **8,** 240-243.

40 - FRIMMER (M) -
Toxic cyclopeptides of the toadstool amanita phalloïdes and related species.
Naunyn - schmiedeberg arch. Pharmacol. 1971, **269**, 152-163.

41 - FRIMMER (M) -
The influence of physical conditions on swelling and K^+ release in perfused rat livers poisoned with phalloïdin.
Naunyn schmiederberg . arch. Pharmacol. 1972, **275**, 393 - 403.

42 - FRIMMER (M) - KROKER (R). -
Phalloïdin poisoning of isolated hepatocytes : lack of enzymes release.
Naunyn schmiedeberg. arch. Pharmacol. 1973, **279**, 99 - 104.

43 - FROLICHT (T) - HUBER (F) - THOLEN (H) -FRAHRLANDER (H).
L'intoxication phalloïdienne.
Rev. médico. Chir. Mal Foie., 1965, **40**, n° 6, 323-330.

44 - GAUCHER (P) - FOURATI (R) - HERRY (C) - CALAMAI (M) - RAUBER (G) - LARCAN (A) -
L'hépatite phalloïdienne.
Arch. franç. mal app. dig. 1969, **58**, n° 12, 840.

45 - GAULTIER (M) - ORCEL (L) - FOURNIER(E) - BENHAMOU (JP) - GERVAIS (P) - SICOT (C) -
L'hépatite phalloïdienne. à propos de 14 observations.
Presse. med. (Paris) , 1965, **73**, 2349 - 2354.

46 - GAULTIER (M) - BENHAMOU (J P) - CAROLI (J) - DEBRAY (Ch) - LEGER (L) -
Les hépatites phalloïdiennes.
(confrontations de l'hôpital NECKER).
Presse Méd., 1968, **76**, n° 12, 575.

47 - GAULTIER (M) - DAUCHY (F) -
L'intoxication phalloïdienne.
Connaissances actuelles cliniques, pathogéniques et thérapeutiques.
J. Europ. de toxicologie, juillet-octobre 1973, **4**, n° 5, 250-242.

48 - GERBER (C) -
La présure des Basidiomycetes ; son extrêmes diffusion. Relations entre l'activité présu rante des amanites et leur toxicité.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 1909, **67**, 612-614.

49 - HAHN (G. Von), LEHMANN (H.D.) - KURTEN (M) - UEBEL (H) - VOGEL (G) -
Zur pharma kologie und toxikologie von silymarin, des antihepatotoxischen wirk prinzipes aus silybum marianum.
Arzn. Forschung, 1968, **18**, 698 - 704.

50 - HEBERT (S) -
Comportement des hépato cytes en culture en présence d'un extrait d'amanite phalloïde.
Modifications cellulaires et phénomènes d'accoutumance.
J.E.T., 1968, **1**, 23-28.

51 - HEIM (R) -
Champignons toxiques et hallucinogènes.
Boubée ed. Paris, 1963.

52 - HESS (B) -
über die hemmung der oxydativen phosphorylierung durch phalloidin auf der cytochrom - stufe.
Biochem. Z., 1956, **328**, 325-327.

53 - HIMSWORTH (H.P.) - GLYNN (L.E.) -
Toxipathic and trophopatic hépatitis.
Lancet, 1944, **1**, 457.

54 - KUBICKA (J) - ALDER (A.E.). -
über eine neuere behandlungs methode der vergiftung durch den knollen - blätterpilz.
Praxis, 1968, **57**, 1304 - 1306.

55 - LARCAN (A),- LAMARCHE (M) - LAPREVOTE-HEULLY (Mc) - LAMBERT (H) - PATRET (J.L.) -
Traitement de l'intoxication phalloïdienne, résultats cliniques et expérimentaux.
Société de Réanimation de Langue française - Paris Réunion du 13 - XII - 1974.

56 - LARCAN (A) - RAUBERT (G) - CALAMAI (M) -
L'intoxication par l'amanite phalloïde. A propos de quatre observations récentes.
Les hépato-néphrites toxiques.
C.R. de la 8ème réunion nationale des Centres de lutte contre les poisons. Grenoble, 1967 (Masson ed. 1968).

57 - LE CALVE (J) -
Empoisonnement par l'Amanite phalloïde et rechloruration.
Presse. med., 1936, **89**, 1724.

58 - LEWES (D) -
« Mushroom » poisoning du to amanita phalloïdes.
Brit. Med. J., 1948, **4572**, 383-385.

59 - LIMOUSIN (H).-
L'intoxication par l'amanite phalloïde.
Concours médical, 1951, **73**, 1179 - 1180.

60 - LIMOUSIN (H) -
Le traitement de l'intoxication par les champignons vénéneux.
Sem. Hop. Paris, 1959, **19**, 827 - 829.

61 - LUTZ, GLOSSMANN (H) - FRIMMER (M) -
Binding of 3 H des methylphalloïn to isolated plasma membranes from rat liver.
Naunyn - Schmiedeberg. arch. pharmacol, 1972, **273,** 341 - 351.

62 - MARTIN (Cl) et PALUSSIERE. -
Étude biologique d'une intoxication phalloïdienne familiale.
J. med. Bordeaux, 1958, **135,** n° 7, 709 - 720.

63 - MARSCHINSKY (F) - MEYER (U) - WIELAND (O) -
Die wirkung des knollenblätterpilzgiftes phalloidin auf die isolierte rattenleber.
Biochem. Z., 1960, **333,** 48-61.

64 - MATSCHINSKY (F) - WIELAND (O) -
Über serum veranderungen und störungen der mitochondrienfunktion bei expérimenteller phalloidinvergiftung.
Biochem. Z., 1960, **333,** 33-47.

65 - MEILI (E.O.) - FRICK (P.G.) - STRAUB (P.W.) -
Coagulation changes during massive hepatic necrosis due to amanita phalloïdes poisoning. With special reference to antihemophilic globulin.
Helv. med. acta. 1970, **35,** 304- 313.

66 - MENACHE (D) - GUILLIN) M C) - RUEFF (B) - BENHAMOU (J.P.) FREJAVILLE (J.P.) - SICOT (C) - GOZIN (D) - DOSSE (J) - MAHE (J) - LORIN (E) -
Étude de l'hémostase au cours des hépatites phalloïdiennes. – problemes de réanimation, 5ème série.
S.P.E.I., ed. Paris, 1968, 451-460.

67 - MENACHE (D), - GUILLIN (M.C.) - RUEFF (B) - BISMUTH (C) - FREJAVILLE (J.P.) - SICOT (C) - BENHAMOU (J.P.) -
Étude de l'hémostase au cours des hépatites phalloïdiennes.
Prob. Réanim. 1969, **5,** 499 - 512.

68 - MENU (J.P.) - FAURE (J) -
L'intoxication par les champignons. A propos de 50 observations.
Masson ed. 1967.

69 - MENUT (G) - COULET (M) - LAVIGNON (A) -
Les traitements antiphalloïdiens. Revue des principales méthodes et rappel de quelques faits expérimentaux.
A propos d'une intoxication familiale.
Revue des Centres hospitaliers Universitaires, 1971, 47-52.

70 - MILLER (F) - WIELAND (O) -
Elektronenmikroskopische untersuchungen zum wirkungsmechanismus des knollenblätterpilzgiftes phalloidin.
Virchow's arch path anat. 1967, **343**, 83 - 99.

71 - MONTECUCCOLI (G) - NOVELLO (F) - STIRPE (F) -
Effect of alpha amanitin on ribonucleic acid polymerase II of rat brain nuclei and on retention of avoidance conditioning.
Biochem., J., 1971, **125**, 1087 - 1090.

72 - MOREL (M.H.) - et Coll.
Données actuelles sur l'intoxication phalloïdienne.
Bicolore Roussel-Médecine et culture 1973, **101**, 15-21.

73 - MYERS (R.K.) - LEE (J.C.) - HOPPER (J.Jr.) -
Renal tubular necrosis caused by mushroom poisoning.
Arch. intern. Med., 1964, **114**, 196-204.

74 - NOVELLO (F) - FIUME (L) - STIRPE (F) -
Inhibition by alpha amanitin of ribonucleic acid polymerase solubilized from rat liver nuclei.
Biochem. J. 1970, **116**, 177 - 180.

75 - OUDEA (P) -
Lésions cellulaires hépatiques au cours de l'anoxie anoxémique.
Rev. int. Hépat., 1962, **12**, 253-279.

76 - PASTY (M.) -
Champignons mortels . Un seul existe en Tourraine : l'amanite phalloïde.
Bull. Med. Leg. 1965, **8**, 2, 154-155.

77 - PATRET (J.L.) -
Orientation actuelle de l'intoxication phalloïdienne. A propos de cas cliniques et expérimentaux.
Thèse médecine - Nancy, novembre 1974, 199 pages + bibliographie (282)

78 - PRUDHOMME (G) -
Contribution à l'étude de l'intoxication phalloïdienne (8 cas).
Thèse médecine - Reims, juillet 1974, n° 46, 131 pages + bibliographie (128).

79 - PUCHINGER (H) -
Zum wirkungsmechanismus von phallodin und antamanid)
Inaug. Dissert - Frankfurt aM. 1968.

80 - PUCHINGER (H) - WIELAND (T).
Suche nach einem metaboliten bei vergiftung mit desmethyl-phalloin (DMP).
Europ. J. Biochem, 1969, II 1-6.

81 - REHBINDER (D) - LOEFFLER (G) - WIELAND (O) - WIELAND (T).
Studien über den mechanismus der gift wiskung des phalloï-dins mit radioaktiv markierten giftstoffen.
Z. physiol. chem, 1963, **331**, 132 - 142.

82 - ROEDER (R.G.) - RUTTER (W.J.) -
Multiple formes of DNA dépendent RNA polymerase in Eukaryotic organism.
Nature, 1969, **224**, 234-237.

83 - RUEFF (B) - FREJAVILLE (J.P.) -
Traitement curatif des hépatites aigues toxiques.
Les hépatires toxiques.
C.R. 7ème réunion nationale des Centres de lutte contre les poisons.
Paris (1966), Masson ed. 1967.

84 - RUEFF (B) - SICOT (C) - BOIVIN (P) - FAUVERT (R) -
L'intérêt de la concentration de certains enzymes sériques pour le pronostic de l'insuffisance hépato-cellulaire au cours des intoxications phalloïdiennes.
Comm. J. actualités. biol. soc., Franç. biol. med.
Séance du 9 - 3 - 1968 - Paris.

85 - SICOT (C) - BISMUTH (C) - PEBAY - PEYROULA (F) - FREJAVILLE (J.P.) - RUEFF (B) -
Éléments du pronostic des intoxications phalloïdiennes
J. Europ. Toxicol., 1969, **2**, 250 - 253.

86 - SICOT (C) - BISMUTH (C) - REBAY - PEYROULA (F) - FREJAVILLE (J.P.) - RUEFF (B) -
L'hépatite phalloïdienne.
Rev. Prat. (Paris), 1970, **20**, 24 85 - 2492.

87 - SIEGERS (C.P.), und STRUBELT (O) -
Fehlender Einfluss von cytochrom c. auf die expérimentalle knollenblätterpilz vergiftung.
Dtsch. med. wschr, 1973, **98**, 38, 1779 - 1781.

88 - SIESS (E) - WIELAND (O) - MILLER (F) -
Elektronenmikroskopische untersuchungen zur phalloïdintokranz neugeboraner ratten, Maüse und kaninchen.
Virchow's arch. path. anat. physiol. abt.B. 1970, **6**, 151-165.

89 - SOLYMOSS (B) - WERRINGLOER (J) - and TOTH (S) -
The influence of pregnenolone 16 alpha carbonitrile on hépaticmiseed function oxygenases.
Stéroïds, 1971, **17**, 427-432.

90 - STIRPE (F) - FIUME (L) -
Studies on the pathogenis of liver nécrosis by alpha amanitin. Effect of alpha amanitin on ribonucleic acid synthesis and on ribonucleic acid polymerase in mouse liver nuclei.
Biochem. J, 1967, **105,** 779 - 782.

91 - TATA (J.R.) - HAMILTON (M.J.) - SHIEL DS (D) -
Effects of alpha amanitin in vivo on RNA polymerase and nuclear RNA synthesis.
Nature (Lond), New Biol, 1972, **238,** 161,-164.

92 - TEYSSIER (F) -
L'hépatite au cours d'une intoxication collective par l'amanite phalloïde (11 cas).
Thèse médecine - Bordeaux, 1969, n^{O} 72, 205 pages + bibliographie (128).

93 - THEVENIN (M) -
Étude des mécanismes biochimiques d'hépatotoxicité de l'amanite phalloïde et de l'alpha amanitine.
Thèse pharmacie - Paris, 1973, série E n^{O} 277, 309 pages + bibliographies (578).

94 - THOLEN (H) - COLOMBI(A) - ENGELHART (G) -
Traitement du coma hépatique endogène par le co-enzyme A, l'acide alpha - lipocaïque, le diphosphopyridine nucléotide et la cocarboxylase.
Rev. méd. chir. mal. foie, 1966, **41,** 19 - 30.

95 - THOLEN (H) - FROHLICH (T),- HUBER (F) und MASSINI (M A) -
Frühzeitige Hämodialyse bei vergiftungen mit amanita phalloïdes.
Dtsch. med. wschr., 1965, **90,** 31, 1364 - 1366.

96 - TUCHWEBER (B) - KOVACS (K) - KHANDEKAR (J.D.) - GARG (B.D) -
Effect of phenobarbital and steroids on phalloidin toxicity in rats.
Toxicon, 1972, **10**, 357 - 361.

97 - VERNE (J) - CECCALDI (P. F) - HEBERT (S) -
Action de l'amanite sur le rat à diabète alloxanique.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1950, **144**, 645 - 647.

98 - VERSTRAETE (M) -
Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse
Sem. Hop. 1968, **44**, 636 - 646.

99 - WIDNELL (C.C) - TATA (J.R.) -
Evidence for two DNA - dépendant RNA polymerase activities in isolated rat liver nuclei.
Biochim, biophys, acta (Amst), 1964, **87**, 531 - 533.

100 - WIELAND (O) - FISCHER (H.E) - REITER (M). -
über den wirkungsmechanismus des knollenblätterpilzgiftes alpha amanitin.
Nauyn, schmiedeberg's arch. exp. path. pharmak 1952, **215**, 75 - 84.

101 - WIELAND (O) - SZABADOS (A) -
On the nature of phalloidin tolerance in newborns rats.
Cah. int. congr. clin. chem. (Munich 1966) advanc. clin. biochem. res. 1968, **4**, 59 - 66.

102 - WIELAND (T) -
Peptides of amanita phalloïdes.
Pure app. chem, 1964, **9**, 145 - 157.

103 - WIELAND (T). -
The toxic peptides of amanita phalloïdes.
Fortschr. chem. org. naturst, 1967, **25**, 214-250.

104 - WIELAND (T). -
Isolierung und chemisch bearbeitung der inhaltsstoff des grünen knollenblätterpilzes (amanita phalloïdes).
Arzneimittel, Forschung, 1972, **22**, 2142-2146.

105 - WIELAND (T) - DOSE (K) -
Ver änderung der protein verteilung im blutserum bei der amanitin-vergiftung.
Biochem. Z, 1954, **325**, 439-447.

106 - WIELAND (T) - JECK (R) -
über die inhaltstoffe des grünen knollenblätterpilzes. XXXV umwandlung des phalloïdins in das ebenfalls giftige. Desoxy-desmothyl-phalloin (norphalloin).
Justus Leibigs. ann. chem., 1968, **713**, 196-200.

107 - WIELAND (T) - LUEBEN (G) - OTTENHEIM (H) - FAESEL (J) - DE VRIES (J X) - KONZ (W) - PROX (A) - SCHMID (J) -
Cheminal composition of amanita phalloïdes XXXVI. discovery, isolation, élucidation of structure and synthesis of antamanide.
Angew, chem. intern. ed. 1969, **7**, 202 - 208.

108 - WIELAND (T) - WIELAND (O)-
The toxic peptides of amanita species.
Microbiol. Toxins, 1972, 8, 249 - 280.

109 - WOJCIECHOWSKI (L) -
Serum iron changes in rabbits poisoned with an extract of amanita phalloides toxines.
Pol. tyg. lek., 1973, **28**, 1, 20-23.

110 - ZAFFIRI (O) - CENTI (R) - MASTROIANNI (A) - FRAN - CESCATO (F) - BISIANI (M) -
Traitement de l'intoxication aiguë par amanite phalloïde par l'acide thioctique à doses élevées.
Minerva. anest. janv. 1970, **36**, 1, 56 - 57.

111 - ZAFFIRI (O) -
Traitement de l'intoxication aiguë par acide thioctique à haute dose.
Gaz - med. ital., mai 1970, **129**,5 , 215.